

Kiralnost – ususret 160. obljetnici Pasteurova otkrića



KUI – 17/2007
Prispjelo 19. ožujka 2007.
Prihvaćeno 10. travnja 2007.

K. Molčanov i B. Kojić-Prodić

Institut "Ruđer Bošković", Zavod za fizičku kemiju,
p. p. 180, HR-10002, Zagreb, Hrvatska
e-mail: kojić@irb.hr

V. Prelog
polu V

Prikaz o kiralnosti posvećen je 100. godišnjici rođenja Nobelovca Vladimira Preloga i predstojećoj 160. godišnjici Pasteurovog otkrića kiralnosti soli vinske kiseline. Pojavu kiralnosti u prirodi prepoznali su umjetnici i graditelji koristeći je u svojim djelima što je ilustrirano primjerima u uvodu. Napretkom znanosti kroz povijest do danas šire se spoznaje o kiralnosti i gotovo je nemoguće obuhvatiti sve njezine aspekte i primjene. Opisana su ključna povijesna otkrića vezana uz pojavu zakretanja ravnine polariziranog svjetla kao posljedicu kiralnosti te otkrića Pasteura i lorda Kelvina. Kiralnost se susreće u fizici elementarnih čestica kao i u svim područjima kemije: analitičkoj i organskoj kemiji, kemiji prirodnih spojeva, medicinskoj i farmaceutskoj kemiji, biokemiji i biotehnologiji, kao i molekularnoj biologiji. Kratko je opisano širenje spoznaja o kiralnosti i fizikalne osnove molekularne kiralnosti. Sustavno su definirane: geometrijska, topološka i konformacijska kiralnost. Povezanost simetrije i kiralnosti dolazi do izražaja i u kristalografiji. Kako je rendgenska strukturalna analiza metoda kojom se jednoznačno određuje molekularna arhitektura, neosporno je da se pri tome utvrđuje i apsolutna konfiguracija molekula Bijvoetovim pristupom. Sažeto su opisane dvije metode za određivanje apsolutne konfiguracije: metoda rendgenske difrakcije i kružnog dikroizma. U skladu s obilježavanjem značajnog jubileja, prikaz je orijentiran na ulogu kiralnosti u (stereo)kemiji. To je u skladu s E. L. Elielovim pristupom koji stereokemiju smatra načinom gledanja na kemiju, a ne granom kemije. Taj pristup omogućava sagledavanje različitih aspekata kiralnosti i usuglašavanje postojećih nepotpunih definicija o kiralnosti molekula, što zacijelo otvara nove primjene. Budućnost nam nudi da više saznamo o kiralnosti u službi komunikacije molekula koje upravljaju našim životnim procesima. U tijeku su eksperimenti pripreve raznorodnih dinamičkih kiralnih supramolekula iz akiralnih molekula i predstoji istražiti kako se to korisno može upotrijebiti. Istraživanje izotopne kiralnosti kvantno-kemijskim metodama omogućit će razumijevanje odstupanja od zakona pariteta i rasvijetliti fizikalne osnovice molekularne kiralnosti.

Ključne riječi: *Geometrijska kiralnost, topološka kiralnost, konformacijska kiralnost, simetrija, akiralnost, apsolutna konfiguracija, apsolutna konformacija, anomalna disperzija rendgenskog zračenja, Bijvoetovi parovi, kružni dikroizam*

*Les hypothèses, n'en déplaie à mon
contradictueur, sont l'âme des progrès de la science.*

*Pretpostavke koje se ne sviđaju mom osporavatelju
duša su napretka znanosti.*

Louis Pasteur

Uvod

Kiralnost je usko vezana uz simetriju živih i neživih objekata i od davnine je prepoznata u prirodi i primjenjivana u svakodnevnom životu. Simetrija lišća, cvjetova, plodova, paukovih mreža, puževih kućica, minerala ili ljudskog tijela kao i životinskih tijela pretočena je u umjetnička djela. Dovođeci u sjećanje sačuvane povijesne građevine (slika 1) i njihove ukrase, brojne freske (slika 2), grafike i slikarska platna (slike 3a i b) prepoznat ćemo autorske spoznaje o kiralnosti i simetriji koje su korištene u naglašavanju poruke i estetskog dojma umjetničkog djela. Na oslikanom svodu Sikstinske kapele u Vatikanu Michelangelo Buonarroti je odabrao da u fokus likovnog prikaza "Stvaranje Adama"

prikaže struju života, kojom je Bog nadahnuo Adama, laganim dodiranjem lijeve i desne ruke (slika 2). Primjer koji smo odabrali, iako veoma često upotrebljavan za ilustraciju biti enzimske katalize, nije trivijalan jer nas njegova ljepota i umjetnička vrijednost uvijek iznova opčinjavaju. Zanimljivo, Michelangelo je oslikao svod Sikstinske kapele u razdoblju 1508.–1512., a par ruku u molitvi prikazao je u grafici Albrecht Dürer 1508. u Nürnbergu (slika 3a). Jamačno možemo isključiti uzajamno plagiranje ove dvojice renesansnih umjetnika. Studijski crtež ruku Leonarda da Vincija (slika 3b) nastao je oko 1474. i jasno pokazuje da je autor uočio njihov simetrijski odnos. Kako ljudsko tijelo ima zrcalnu simetriju mogli smo odabrati i crtež Leonarda da Vincija da naglasimo vezu između kiralnosti i zrcalne simetrije ili dobro poznati primjer djevojačkih ruku s tetradrima, koje je odabrao Vladimir Prelog u svom predavanju prigodom dodjele Nobelove nagrade (slika 4).

Kiralni predmeti nas okružuju u svakodnevnom životu: npr. lijeva i desna cipela, lijevi i desni vijci (slika 5), lijeva i desna spiralna stubišta (slika 6). Simetriju ili njezin nedostatak opažamo i u živoj prirodi. Većina životinja, uključujući i ljude,



a)



b)

Slika 1 – Stare i nove građevine koje ilustriraju zrcalnu simetriju: a) lijeva i desna kolonada oko eliptičnog trga Sv. Petra u Rimu, građene između 1656. i 1667., koje je projektirao G. Bernini; b) neboderi Petronas u Kuala Lumpuru, do nedavno najviši na svijetu.

Fig. 1 – Old and new architecture illustrating a mirror symmetry: a) left and right colonnade around the elliptic St. Peter's Square in Rome, built 1656–1667 by G. Bernini; b) Petronas Towers in Kuala Lumpur, among the highest buildings in the world.

ima približnu simetriju C_s (tj. ima zrcalnu ravninu). Izuzetak su ježinci i morske zvijezde (simetrija C_n , tj. imaju osi simetrije n -tog reda) te posve asimetrični, dakle i kiralni puževi (slika 7). Cvjetovi također imaju osi simetrije; pored njih obično imaju i zrcalne ravnine tako da su akiralni (slika 8).

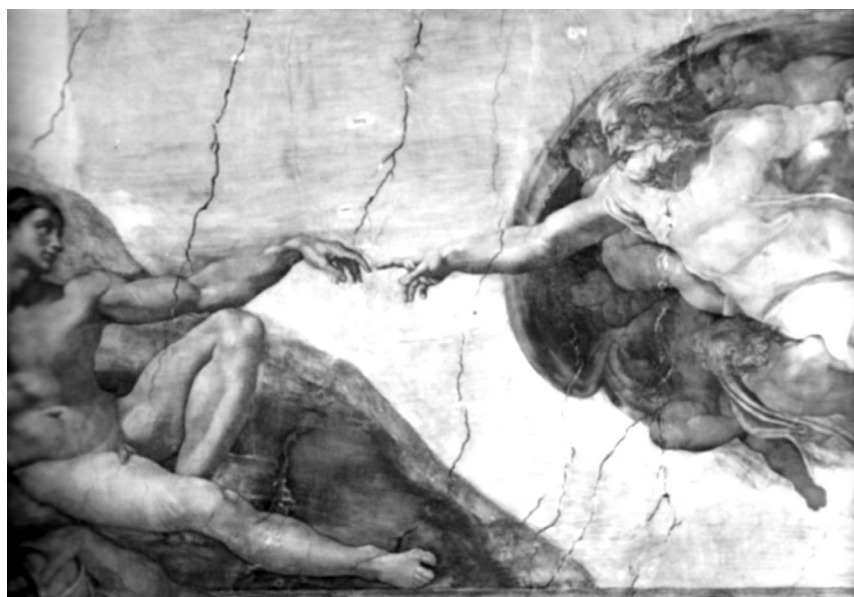
Vremenom su kiralni objekti na makroskopskoj razini podsticali interes za znanstvenim pristupom otkrivajući suštinu

pojave i prepoznajući uzroke pojave u mikroskopskom svijetu. Gotovo su sve biološki važne organske molekule od kojih su građena sva živa bića, od bakterija do ljudi, homokiralne. Enigma kiralnosti života desetljećima je predmet rasprava i želja da se pokusima podastru dokazi logičnog odabira prirode. Uloga enzima u biološkim procesima temelji se na prirodnom odabiru 'desne' ili 'lijeve' molekule i

dan danas se obilato koristi u biotehnologiji i stereoselektivnoj organskoj sintezi, u kojoj izuzetno važan dio predstavljaju sinteze lijekova i njihovih prekursora.

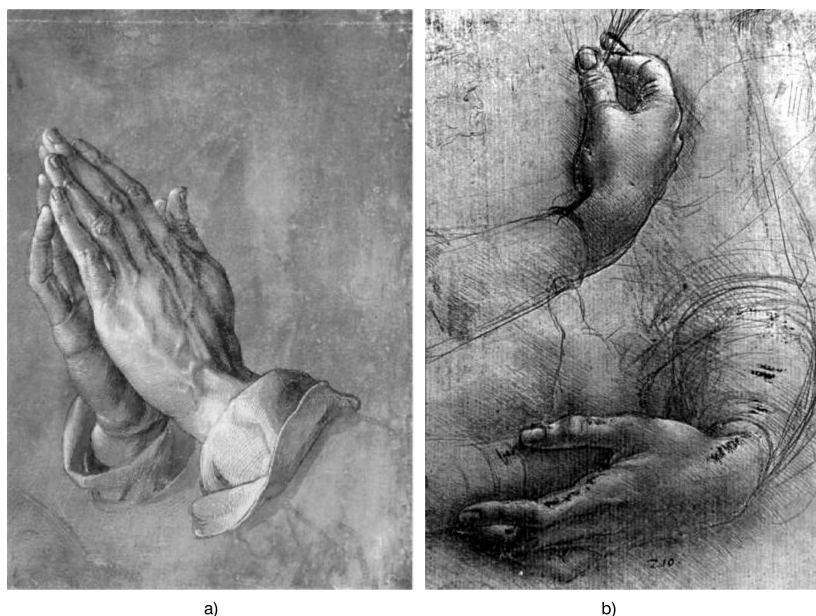
Kiralnost u zakonima kvantne fizike povezuje se s kiralnošću molekula i homokiralnošću bioloških molekula

Dugo vremena fizičari su bili uvjereni da prirodni zakoni ne razlikuju lijevo i desno i da je stoga paritet (zrcalna simetrija) sačuvan u svim interakcijama. Eksperimenti β -raspada kobalta (^{60}Co) koje su izveli Lee i Yang 1956.¹ jasno su pokazali da svemir ne dominira simetrija pariteta kako se vjerovalo na temelju zakona klasične fizike. Fizika elementarnih čestica je, koristeći se kvantnom mehanikom, definirala spinove i heličnost, prepoznajući kiralnost na subatomske razini. Spin čestice definira gibanje čestice ulijevo ili udesno pa simetrijska operacija tih dvaju gibanja predstavlja paritet. Tako djelovanje pariteta na Diracov fermion predstavlja kiralnost. Iako



Slika 2 – Detalj freske svoda Sikstinske kapele u Vatikanu koju je oslikao Michelangelo Buonarroti u razdoblju 1508.–1512. Stvaranje Adama po uzoru na "Bog stvori čovjeka na svojoj slici i priliku".

Fig. 2 – A detail of the Sistine Chapel ceiling painted by Michelangelo Buonarroti between 1508 and 1512 – "The Creation of Adam".



Slika 3 – a) Grafika “Ruke u molitvi” Albrechta Dürera nastala 1508. čuva se u zbirci grafika u muzeju Albertina u Beču; b) studijski crtež ruku Leonarda da Vincija nastao oko 1474.

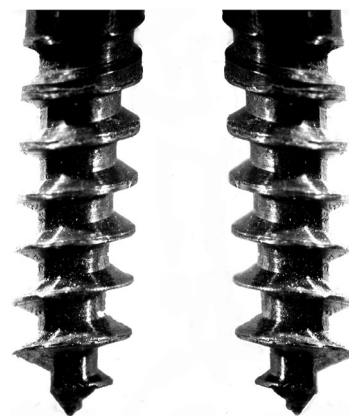
Fig. 3 – a) “Hands in Prayer”, graphic art by A. Dürer from 1508, exhibited in the Albertina Museum, Vienna; b) a sketch by Leonadro da Vinci dated around 1474.

se radi o slabim interakcijama, razlikuje se intenzitet interakcije lijevog i desnog fermiona. Tako dva lijeva fermiona međusobno jače reagiraju nego dva desna, ili lijevi i desni međusobno. Postavljanje ‘standardnog modela’ Glas-howa, Salama i Weinberga o odstupanju pariteta na razini atoma rezultiralo je dodjelom svoj trojici Nobelove nagrade 1979. Uopćeno, može se zaključiti da u svemiru postoji prednost lijeve kiralnosti, kao što potvrđuje i prirodni odabir L-aminokiselina u glavini živih bića, no u proteinskim strukturama prisutne su desne α -zavojnice definirane li-



Slika 4 – Kiralnost, crtež koji je za Vladimira Preloga načinio švicarski slikar Hans Erni. Preuzeto iz Prelogova predavanja povodom primanja Nobelove nagrade.² Slika prikazuje sve što treba za opisivanje pojma kiralnosti: ljudsku inteligenciju, lijevu i desnu ruku te par deformiranih tetraedara.

Fig. 4 – Chirality, a drawing by Swiss painter Hans Erni, which the author presented to V. Prelog. The picture is taken from Prelog’s Nobel Prize lecture.² It shows all that is required for the description of chirality: human intelligence, a left and a right hand, and a pair of deformed tetrahedra.



Slika 5 – Lijevi i desni vijak odnose se kao predmet i slika u ogledalu. Lijevi se zateže okretanjem u lijevo, a desni okretanjem u desno.

Fig. 5 – The left and right screws are mirror images. The left is tightened by turning to the left; the right is tightened by turning to the right.



Slika 6 – Spiralno stubište vatikanskog muzeja (gore) i njegov enantiomer (dolje)

Fig. 6 – Spiral staircase of the Vatican Museum (upper) and its enantiomer (lower)



Slika 7 – Puž vinogradnjak (*Helix pomatia*) i njegova zrcalna slika (tj. enantiomer) imaju simetriju C_1 . Puževi su homokiralni; gotovo svi vinogradnjaci u prirodi imaju "desnu" kućicu (gornja slika), dok "lijeve" kućice (dolnja slika) grade tek rijetki primjerci. Brunner je izračunao da je vjerojatnost rasta lijeve kućice 1 : 20000, ali to pouzdano vrijedi samo za lokaciju Dijona, zavičaja istraživača koji se time pozabavio.

Fig. 7 – The so-called Roman snail, *Helix pomatia*, and its mirror image (i.e. enantiomer) have a C_1 symmetry. Snails are homochiral: almost all *Helix* sp. have "right-handed" shells (upper picture); "left-handed" shells (lower picture) are very rare. Brunner calculated that the odds for the formation of a "left-handed" shell are 1 : 20,000 in the Dijon area, the researcher's homeland.

jevim aminokiselinama. Iako imamo lijevu i desnu ruku, većina ljudi je desnoruka, a i većina puževih kućica imaju istaknutu desnu spiralu (slika 7). Naravno, postoje biljke koji pri rastu tvore lijevu spiralu. Novija istraživanja K. Staroste i tima,³ objavljena 2001, pokazuju da su neke atomske



Slika 8 – Cvijet narcisa (*Narcissus* sp.) ima simetriju C_{3v} (os simetrije trećega reda i tri zrcalne ravnine) i zato je akiralan

Fig. 8 – A daffodil (*Narcissus* sp.) has a C_{3v} symmetry (a three-fold axis and three mirror planes), therefore, it is achiral

jezgre asimetrične. Istraživači su pripravili uzorke cezija, lantana i prometija nuklearnom reakcijom izazvanom teškim ionima. Te su jezgre bile u pobuđenom stanju i pri prijelazu u stabilna stanja zračile su γ -zrake neznatno različitih energija, ali istih angularnih momenata. Te sitne razlike najbolje se mogu objasniti postojanjem lijevog i desnog oblika iste jezgre koje su proizvele zračenje. Očekuje se da kiralnost ima ulogu i u ostalim sustavima s više tijela i u tom se području očekuju otkrića. Time su fizičari na mikrorazini pokazali vezu između homokiralnosti biomolekula i kiralnosti slabih bozona.

Premda je prikaz posvećen kiralnosti u kemiji, nezaobilazno je povezati izvor pojave kiralnosti s njezinim manifestacijama u simetriji molekula. Korisno je prisjetiti se da su fizički zakoni nepromjenljivi s obzirom na određene transformacije, što generira pravila očuvanja i izborna pravila. Veličine, nazvane nezamjetljivima (engl. *non-observables*), apsolutna su kiralnost, apsolutni smjer tijeka vremena i apsolutni predznak električkog naboja. Uz njih su vezane tri osnovne simetrijske operacije koje fizičke zakone i veličine čine kiralnima ili akiralnima.⁴ Transformacija vezana uz apsolutnu kiralnost je **prostorna inverzija**, i predstavlja operator pariteta, \hat{P} , koji obrće sustav kroz ishodište osi određenih u prostoru, tako da se svaka točka radij-vektora \mathbf{r}_i preslika u $-\mathbf{r}_i$. Većina je fizičkih zakona invarijantna prema prostornoj inverziji, tj. njihovi odgovarajući fizički procesi zadržavaju paritet.

Transformacija povezana s apsolutnim tijekom vremena je **vremenska inverzija** (ili 'obrtanje' vremena), koju predstavlja operator \hat{T} . Ona 'obrne' gibanja svih čestica u sustavu. Kod fizičkih procesa kod kojih zamjena vremenske koordinate t s $(-t)$ ostavlja odgovarajuće jednadžbe nepromijenjenim, to su zakoni kod kojih je 'obrtanje' vremena očuvano. Takvi se procesi nazivaju **povratnima** ili **reverzibilnima**. Ova se reverzibilnost ne smije miješati s termodinamičkom reverzibilnošću.

Transformacija povezana s apsolutnim predznakom električkoga naboja je **konjugacija naboja**, prikazana operatorom \hat{C} koji zamjenjuje čestice odgovarajućim antičesticama (ako čestica ima naboj, njezina antičestica ima suprotan naboj).

Kao posljedice ovih triju transformacija postoje četiri vrste svojstava:⁴

- 1) **skalarna** – imaju samo iznos i ne ovise o smjeru, npr. temperatura, masa;
- 2) **vektorska** – imaju iznos povezan s definiranim smjerom, npr. brzina, ubrzanje;
- 3) **tenzorska** – imaju iznose povezane s dva ili više smjerova – npr. električka polarizabilnost;
- 4) **pseudoskalarna** – imaju iznos koji ne ovisi o smjeru, ali mijenjaju predznak s \hat{P} , npr. zakretanje ravnine polarizirana svjetla, kružni dikroizam.

Prva se tri svojstva svrstavaju prema operacijama \hat{P} i \hat{T} . Vektor čiji se predznak mijenja s \hat{P} naziva se pravim ili polarnim (npr. radij-vektor položaja), a ako se ne mijenja, tada se naziva aksijalnim ili pseudo-vektorom (npr. kutna količina gibanja). Vektor čiji se predznak ne mijenja s \hat{T} je paran (u vremenu), a ako se mijenja, tada je neparan.

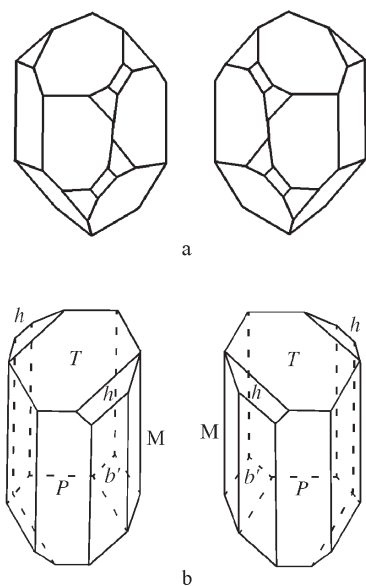
Pseudoskalarna se veličina dobije kao skalarni umnožak polarnoga i aksijalnog vektora. Primjeri ovakvih svojstava upravo su oni koji se opažaju kod kiralnih tvari. Kiralni su predmeti, dakle, oni kod kojih se mogu opaziti pseudoskalarna svojstva.

Razvoj spoznaje o kiralnosti i temeljni pojmovi

Prvu pojavu vezanu uz kiralnost, optičku aktivnost, tj. zakretanje ravnine polariziranoga svjetla opazio je još 1815. J. B. Biot.^{5,6} Pri prolazu kroz mnoge uzorke, otopine organskih spojeva, kristale kvarca ili neke organske kristale ravnina polarizirane svjetlosti zakreće se ulijevo ili udesno. Prolaskom kroz talinu kvarca ona se ne zakreće. Nekoliko godina kasnije, Herschel je otkrio da se lijevozakrećući i desnozakrećući kristali odnose jedan prema drugome kao predmet i njegova zrcalna slika^{5,6} (slika 9).

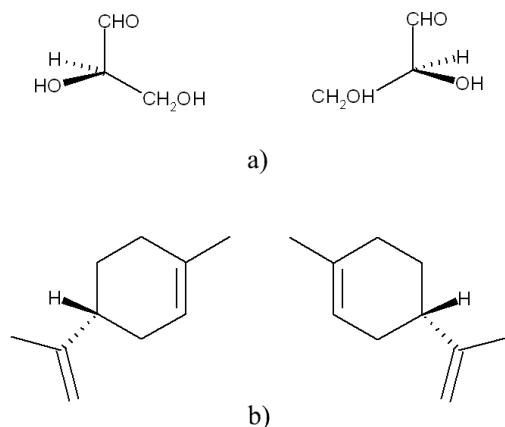
Godine 1847. francuski je kemičar Louis Pasteur opazio prvo spontano razdvajanje enantiomera prilikom kristalizacije jednoga organskog spoja, natrijeva amonijeva tartarata.⁷ Fizički je odvojio "lijeve" i "desne" (slika 9 b) kristale i opazio da u različitom smjeru zakreću ravninu polarizirane svjetlosti. Isti učinak na zakretanje polariziranog svjetla imala je otopina "lijevih", odnosno "desnih" kristala. Otopina nastala miješanjem iste količine "lijevih" i "desnih" kristala nije pokazivala nikakvu optičku aktivnost. Ovu je pojavu Pasteur pripisao nedostatku simetrije samih molekula vinske kiseline i nazvao je *dyssimétrie moléculaire*.⁷ Njegove se metode razdvajanja enantiomera i kristalizacije optički čiste tvari iz racemične smjese primjenjuju još i danas.^{8,9}

Optičku aktivnost kristala kvarca objasnio je asimetričnim rasporedom ne nužno asimetričnih molekula – nešto nalik lijevom i desnom spiralnom stubištu (slika 6). Taljenjem kvarca asimetrična se slagalina razori pa talina gubi optičku aktivnost.



Slika 9 – Lijevo- i desnozakrećući kristali a) kvarca i b) natrijeva amonijeva tartarata odnose se jedan prema drugome kao predmet i njegova zrcalna slika

Fig. 9 – Mirror images of a) quartz and b) sodium ammonium tartrate crystals rotate the polarised light in opposite directions



Slika 10 – Tetraedarski model ugljikova atoma: "lijevi" i "desni" raspored četiriju različitih skupina oko središnjeg ugljikova atoma. Na molekulama gliceraldehida, a), Emil Fischer je 1891. definirao relativne konfiguracije (L, D).¹² Enantiomeri limonena, b), imaju različitu boju i okus: (+)-limonen (lijevo) okus naranče, a (–)-limonen (desno) okus limuna. Ova se dva spoja koriste u proizvodnji voćnih bombona.

Fig. 10 – Tetrahedral model of carbon atoms: "left-handed" and "right-handed" coordination of four different substituents at a central carbon atom. Molecules of glyceraldehyde, a) were a standard for Fischer's definition (1891) of relative configurations (L, D).¹² Enantiomers of limonene b) (+)-limonen (left) orange flavour, while (–)-limonen (right) lemon flavour. Both compounds are used in the manufacture of fruit candy.

U razvoju pojma kiralnosti i stereokemije posebno mjesto zauzima model tetraedarski okruženih ugljikovih atoma, koji su neovisno jedan o drugome, 1874. postavili J. H. van't Hoff¹⁰ i J. A. Le Bel.¹¹ Prema ovome modelu do molekulske disimetrije i optičke aktivnosti dolazi kada se na ugljikov atom vežu četiri različite skupine. Tada su moguća dva prostorna rasporeda atoma koji se međusobno odnose kao predmet i slika u ogledalu (slika 10). Ovaj "asimetrično supstituirani ugljikov atom" tek je prvi u nizu primjera molekulske kiralnosti te ujedno najčešći i konceptualno najjednostavniji. E. Fischer i A. von Bayer su 1891., primjenjujući tetraedrijski koncept, razjasnili kemiju šećera, što ih je dovelo do problema optičke izomerije i konformacijskih razlika. Utvrdili su relativne konfiguracije pojedinih šećera uzevši kao polazište apsolutnu konfiguraciju gliceraldehida (slika 10 a).¹² Tek 1949. kada je J. M. Bijvoet pokazao na primjeru natrijeva rubidijeva tartarata da se anomalno raspršenje rendgenskih zraka može primjenjivati za određivanje apsolutne konfiguracije,¹³ utvrđeno je da je Fischerov proizvoljni odabir lijevog i desnog enantiomera bio ispravan.

Pojavu da neke tvari mogu imati "lijevi" i "desni" oblik, lord Kelvin je oko 1884. nazvao **kiralnost** (od grčke riječi *χειρ*, ruka). "Lijevi" i "desni" oblik iste tvari nazvao je **enantiomorfima** ili **enantiomernima**. Njegova definicija kiralnosti jest:

I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say that it has chirality if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought into coincidence with itself.

(Svako geometrijsko tijelo ili skupinu točaka zovem kiralnim i kažem da imaju svojstvo kiralnosti ako se ne mogu preklopiti sa svojim idealiziranim odrazom u ogledalu.)

(lord Kelvin, 1893.)¹⁴

S razvojem kemije i fizike predlagale su se nove definicije:

An object is chiral if it cannot be brought into congruence with its mirror image by translation and rotation.

(Predmet je kiralan ako se ne može preklopiti sa svojom zrcalnom slikom operacijama translacije i rotacije.)

(V. Prelog, 1975.)²

True chirality is exhibited by systems that exist in two enantiomeric states that are interconvertible by space inversion, but not by time reversal combined with any proper spatial rotation.

(Prava se kiralnost javlja u sustavima koji postoje u dva enantiomerna stanja koja se mogu pretvarati jedno u drugo inverzijom u prostoru, ali ne i obrtanjem tijekom vremena kombiniranim s rotacijom u prostoru.)

(L. D. Barron, 1986.)⁴

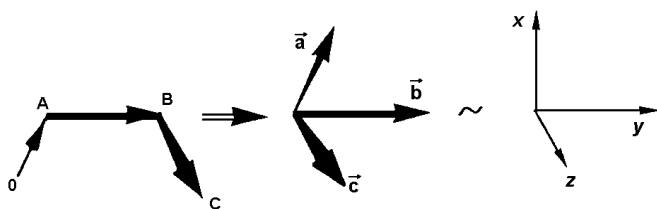
An object is chiral if it can exist in two distinct states of nearly equal energy, interconvertible by space inversion followed by exchange of all constituent atoms for the original ones, noninterconvertible by time inversion, and nonsuperposable. The two states are enantiomorphic.

(Predmet je kiralan, ako može postojati u dva različita stanja gotovo jednake energije koja se mogu superponirati jedno na drugo; mogu se jedno u drugo prevesti inverzijom u prostoru i zamjenom svih atoma originalnima, ali ne i inverzijom tijekom vremena. Takva su dva stanja enantiomorfna.)

(J. Jonas, 1997.)¹⁴

Geometrijska (euklidska) kiralnost

U najopćenitijem slučaju, svaki je predmet sastavljen od N neekvivalentnih* točaka u $(N-1)$ -dimenzionalnom prostoru kiralan. U slučaju trodimenzionalnog prostora za postizanje kiralnog predmeta trebaju četiri točke. Kiralnost možemo opisati tako da nekim (unaprijed dogovorenim) redoslijedom spajamo točke (npr. 0-A-B-C, slika 11). Na taj način dobijemo fragment uzvojnice ili definiramo koordinatni



Slika 11 – Spajanjem četiriju neekvivalentnih točaka 0, A, B i C u trodimenzionalnom prostoru dobivamo dio uzvojnice. Transliranjem vektorâ, \vec{OA} , \vec{OB} i \vec{OC} u zajedničko ishodište definiramo lijevi ili desni koordinatni sustav.

Fig. 11 – A fragment of a helix is obtained by connecting four non-equivalent points, 0, A, B and C in a 3D space. Translation of vectors, \vec{OA} , \vec{OB} and \vec{OC} to the origin defines the left- or right-handed coordinate system.

* Pojam “neekvivalentne točke” ovdje se upotrebljava u posve općenitom smislu. Da bi dvije točke bile neekvivalentne, tj. da bi ih se moglo razlikovati, trebaju imati barem neko svojstvo (položaj u prostoru u odnosu na ishodište, veličina, masa, boja...) različiti. Ekvivalentnim se točkama smatraju one koje je nemoguće razlikovati. Dakle, kiralnim se predmetom može smatrati skup četiriju točaka različito udaljenih od neke referentne točke (ishodišta) ili pak skup četiriju točaka jednako udaljenih, ali različitih po nekim osobinama (npr. različito označenih).

sustav (slika 11). Spajanjem točaka suprotnim redoslijedom (dakle, C-B-A-0) dobijemo enantiomerni koordinatni sustav. Definiranje redoslijeda kojim spajamo točke središnji je problem u definiranju kiralnosti. Ako pretpostavimo da su neke točke ekvivalentne (npr. A i B na slici 11), dobijemo predmet čiju se kiralnost ne može definirati. Takve predmete nazivamo **akiralnima** ili **simetričnima** i možemo reći da je akiralnost specijalni slučaj kiralnosti.

U euklidskom prostoru možemo govoriti o **euklidskoj** ili **geometrijskoj** kiralnosti. Ona se može definirati u smislu teorije grupa: predmet je kiralan ili akiralan već prema tome je li njegova simetrijska grupa (točkina grupa) kiralna ili ne.

Elementi točkinih grupa su elementi simetrije i možemo ih podijeliti na dvije vrste:

- 1) oni koji ne obrću kiralnost, i
- 2) oni koji je obrću.

Elementi prve vrste su identitet i osi simetrije, a elementi druge vrste su zrcalna ravnina, središte inverzije i nepravne osi simetrije. Njihove su odgovarajuće simetrijske operacije identitet i rotacija oko pravca te refleksija preko ravnine i inverzija kroz točku (nepravna rotacija je složena operacija sastavljena od rotacije i inverzije i ponekad se naziva roto-inverzijom). Dakle, kiralne simetrijske grupe su one koje sadrže samo elemente prve vrste, dok akiralne moraju imati (i) elemente druge vrste. Najčešće točkine grupe su prikazane u tablici 1.

Tablica 1 – Kiralne i akiralne točkine grupe s navedenim elementima simetrije

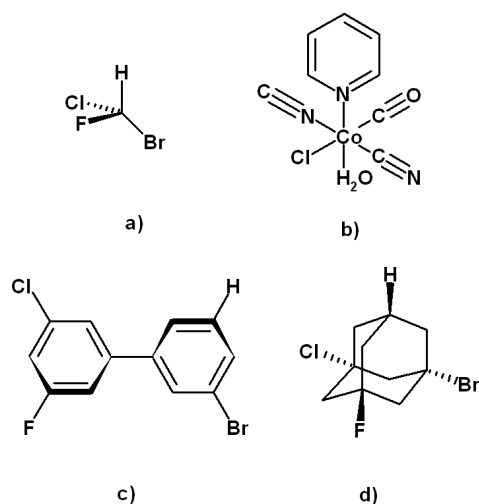
Table 1 – Chiral and achiral point groups and their corresponding symmetry elements

Kiralne točkine grupe	
Simbol po Schönfliesu	Elementi simetrije
C_1	Identitet
C_n	Os simetrije n -tog reda (predmet je invarijantan na rotaciju za $360^\circ/n$)
D_n	Os simetrije n -tog reda i n osi simetrije drugog reda okomite na nju
Akiralne točkine grupe	
C_i	Središte inverzije
C_s	Zrcalna ravnina
C_{nv}	Os n -tog reda paralelna s n zrcalnih ravnina
C_{nh}	Os n -tog reda okomita na zrcalnu ravninu
D_{nh}	Os n -tog reda okomita na zrcalnu ravninu i n osi drugog reda
D_{nv}	Os n -tog reda paralelna s n zrcalnih ravnina, a okomita na n osi drugog reda
T_d	Simetrija tetraedra*
O_h	Simetrija oktaedra*
I_h	Simetrija ikozaedra*
K_h	Simetrija kugle*

* Zbog složenosti, elementi simetrije ovdje nisu navedeni. Mogu se naći u kristalografskoj literaturi.¹⁵

“Klasična” je slika molekule kao statičnoga predmeta točno definiranog sastava i geometrije. Iako znamo da u stvarnosti nije tako, ovakav je pojednostavljeni model vrlo koristan. Po njemu, za molekule možemo definirati simetriju točkine grupe i euklidsku kiralnost. Najopćenitije je reći da je molekula euklidski kiralna ako pripada jednoj od kiralnih točkinih grupa navedenih u tablici 1. Specijalan je slučaj kiralnosti “asimetrično supstituirani ugljikov atom”¹⁰ van’t Hoffa¹⁰ i LeBela.¹¹ Srodan mu je koncept “središta kiralnosti”¹²: četiri ili više različitih supstituenata, koji nisu u istoj ravnini, razmješteni oko neke zamišljene točke koja se može, ali i ne mora, poklapati sa središtem nekog atoma, generiraju kiralnost. Nekoliko primjera molekula sa “središtem kiralnosti” prikazano je na slici 12. Prema preporuci IUPAC-a za označavanje kiralnosti na tetraedarski koordiniranim “središtima”, koriste se Cahn-Ingold-Prelogova pravila (CIP-pravila).¹⁶ Deskriptori za opisivanje apsolutne konfiguracije su (*R*) i (*S*), nastali od latinskih riječi *rectus* i *sinister* (desno, odnosno lijevo). Označavanje kiralnosti na “središtima” s koordinacijskim brojem većim od četiri vrlo je komplicirano i nepraktično te se rijetko koristi.¹⁷

Lako je pokazati da se “središte kiralnosti” može definirati samo za predmete (molekule) simetrije C_1 . Definirati kiralnost predmeta (molekula) koji imaju osi simetrije znatno je teže i trenutačno nema jednoznačnoga sustava za njezino označavanje.^{16,18,19} Ovakvi se predmeti mogu opisati kao dijelovi “lijeve” ili “desne” (*P* i *M*) zavojnice i vrijedi konvencija prikazana na slici 13. Nejednoznačnost defini-

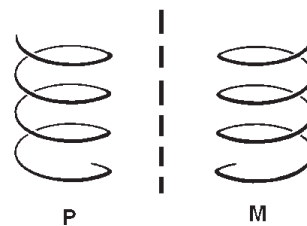


Slika 12 – Nekoliko molekula sa “središnjom kiralnošću”. “Središte kiralnosti” se kod a) poklapa s ugljikovim atomom, kod b) s kobaltovim atomom, kod c) sa središtem veze između dvaju fenilnih prstenova, a kod d) sa središtem adamantilne skupine. Molekule b), c) i d) nemaju “asimetrično supstituiran” ugljikov atom, ali ipak posjeduju “središnju kiralnost”.

Fig. 12 – Several molecules with “central chirality”. The “centre of chirality” is located at the carbon atom in a), at the cobalt atom in b), the middle point in the central C-C bond in c), and in the centre of adamantyl cage in d). Molecules b), c) and d) have no asymmetrically substituted carbon atom but still possess “central chirality”.

* Ponekad se pogrešno kaže i “asimetrični ugljikov atom”. Atomi su približno sferični i, prema tome, akiralni.

** Ponekad se pogrešno kaže “kiralno središte”. Središte je točka, dakle bez dimenzija, pa ne može biti kiralno.



Slika 13 – Konvencija “lijeve” (*M*) i “desne” (*P*) zavojnice te deskriptori za označavanje apsolutnih konfiguracija

Fig. 13 – Convention and descriptors for defining the “left-handed” (*M*) and “right-handed” (*P*) helix

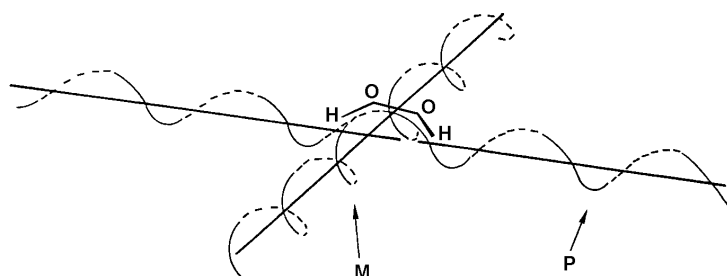
ranja apsolutne konfiguracije molekula s osima simetrije posljedica je toga što se dio zavojnice manji od punog okreta može jednako dobro preklopiti i na *M*- i na *P*-zavojnicu (slika 14). Nekoliko kiralnih molekula simetrija C_n i D_n prikazano je na slici 15. Promotrimo pobliže molekulu vodikova peroksida simetrije C_2 (slika 14): u smjeru veze između dviju hidroksilnih skupina ona tvori dio *M*-zavojnice; okomito na nju tvori dio *P*-zavojnice.

Topološka kiralnost

Neki vrlo gibljivi predmeti kao što su konopi, gumene vrpce ili vrlo velike, često (poli)makrocikličke, molekule mogu se vrlo lako deformirati, pa ih je moguće smotati na bezbroj različitih načina, tj. mogu zauzeti bezbroj konformacija. Za njih definiranje euklidske kiralnosti nema smisla. Ipak, za neke tipove čvorova (slika 16) postoje dva oblika koja se, koliko god ih deformirali, ne mogu u prostoru preklopiti. Oni su **topološki kiralni**.

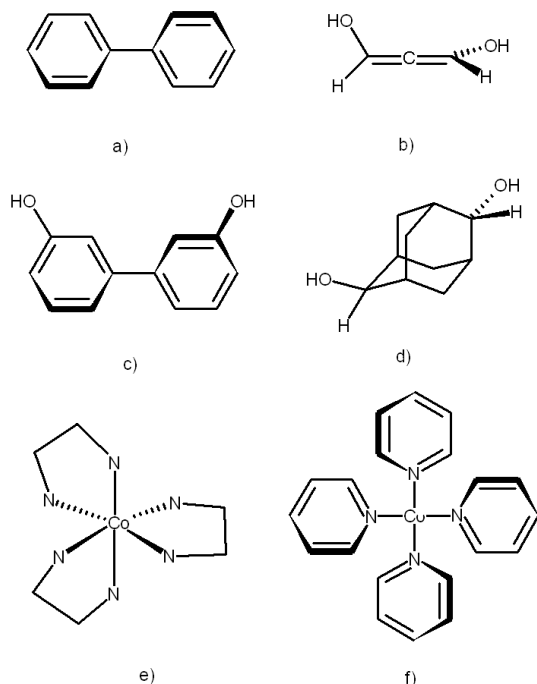
Da bismo definirali topološku kiralnost, najprije treba definirati **topološke transformacije**. To su sve transformacije kod kojih se mijenja oblik i veličina predmeta, pri čemu predmet ostaje neprekinut. Dakle, broj šupljina unutar dotičnoga predmeta je isti bez obzira na topološke transformacije. Topološki ekvivalentni predmeti su npr. lončić i slikarska paleta (slika 17) jer imaju samo jednu rupu.

Zanemarimo li u grafičkom prikazu nekog predmeta veličine, možemo ga svesti na graf koji se sastoji samo od točaka i linija. Budući da su veličine nebitne, možemo te točke i linije po volji deformirati, skraćivati i istezati. Tako dugo dok ih ne prekinemo, naš je graf **topološki prikaz** dotično-



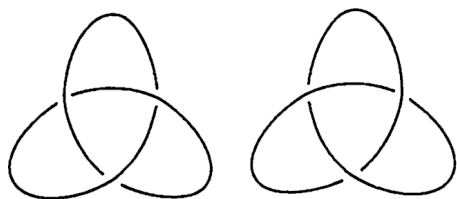
Slika 14 – Dio zavojnice manji od punoga zaokreta (npr. molekula vodikova peroksida, simetrije C_2) može se jednako dobro preklopiti na *M*- i na *P*-zavojnicu. Ove su dvije enantiomerne zavojnice međusobno okomite.

Fig. 14 – Part of a helix less than a full turn (e. g. of a hydrogen peroxide molecule with C_2 symmetry) can equally well fit onto an *M* and a *P* screw. These two screws are mutually orthogonal.



Slika 15 – Nekoliko kiralnih molekula s osima simetrije. Pripadajuće točkine grupe su: a) D_2 , b) C_2 , c) C_2 , d) C_2 , e) D_3 , f) D_4

Fig. 15 – Several chiral molecules with axial symmetry. The corresponding point groups are: a) D_2 , b) C_2 , c) C_2 , d) C_2 , e) D_3 , f) D_4



Slika 16 – “Lijevo” i “desno” oblik kiralnog čvora “trollista”

Fig. 16 – “Left-handed” and “right-handed” form of a trefoil chiral knot



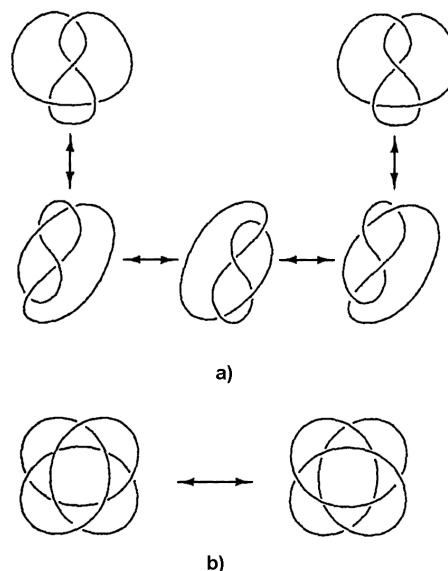
Slika 17 – Dva topološki ekvivalentna predmeta, a) lončić i b) slikarska paleta

Fig. 17 – Two topologically equivalent objects, a) a mug, and b) the painter's palette

ga predmeta i najčešće je nalik nekom čvoru. Čvorovi mogu biti **topološki kiralni** ili **topološki akiralni**. Koliko god da čvorove na slici 16 deformiramo, ne možemo iz jednoga napraviti drugi. To možemo postići samo operacijom inverzije. Čvor je topološki akiralan ako možemo nacrtati njegov graf tako da linije nigdje ne prelaze jedna preko druge; ako se takav graf ne može nacrtati, čvor ipak ne mora biti topološki kiralan iako ima kiralan graf (slika 18).

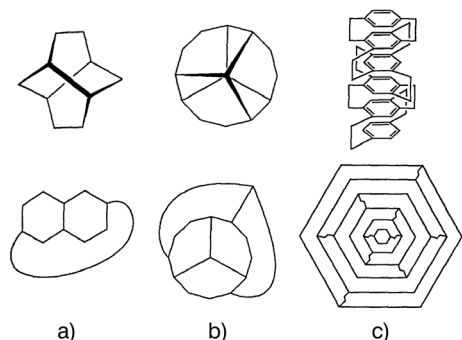
Velike su molekule konformacijski vrlo gibljive zbog velikog broja jednostrukih veza oko kojih je rotacija pri sobnoj temperaturi uglavnom moguća. One zato mogu imati golem broj konformerâ, uglavnom geometrijski kiralnih,* koji stalno prelaze jedan u drugi tako da je rasprava o njihovoj kiralnosti besmislena. Ovakvim se sustavima bavi **topološka stereokemija**, razmjerno nova grana kemije.^{20–23}

* Ovdje je riječ o konformacijskoj kiralnosti, o kojoj ćemo govoriti u odjeljku **Konformacijska kiralnost**.



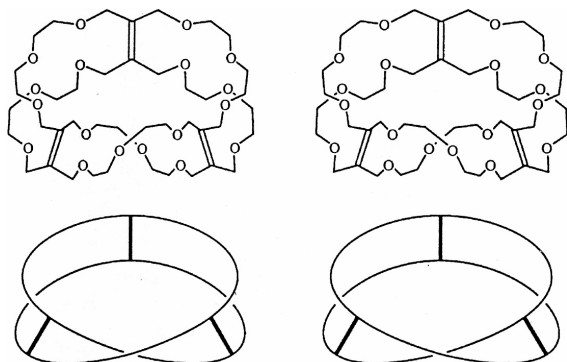
Slika 18 – Dva topološki akiralna čvora s kiralnim grafovima. Iako su naoko kiralni (tj. imaju geometrijsku kiralnost), čvorovi se topološkim transformacijama mogu prevesti u svoj enantiomer pa su, prema tome, topološki akiralni. Preuzeto iz ref. 20.

Fig. 18 – Two topologically achiral knots with chiral graphs. Although they appear chiral (i. e. they are geometrically chiral), the knots can be interconverted into their enantiomers by topological transformations. Taken from ref. 20.



Slika 19 – Neke topološki akiralne molekule (gornji red) i njihovi grafovi (donji red): a) twistane,²⁷ b) tristwistane,²⁸ c) [6]benzocyclophane.²⁹ Preuzeto iz ref. 20.

Fig. 19 – Several topologically achiral molecules (upper row) and their graphs (lower row): a) twistane,²⁷ b) tristwistane²⁸ and c) [6]benzocyclophane.²⁹ Taken from ref. 20.



Slika 20 – Topološki kiralni policiklički spoj³⁰ i njegov enantiomer imaju topologiju Möbiusove vrpce s tri prečke. Preuzeto iz ref. 20.

Fig. 20 – Topologically chiral polycyclic compound³⁰ and its enantiomer have a topology of the Möbius band with three rungs. Taken from ref. 20.

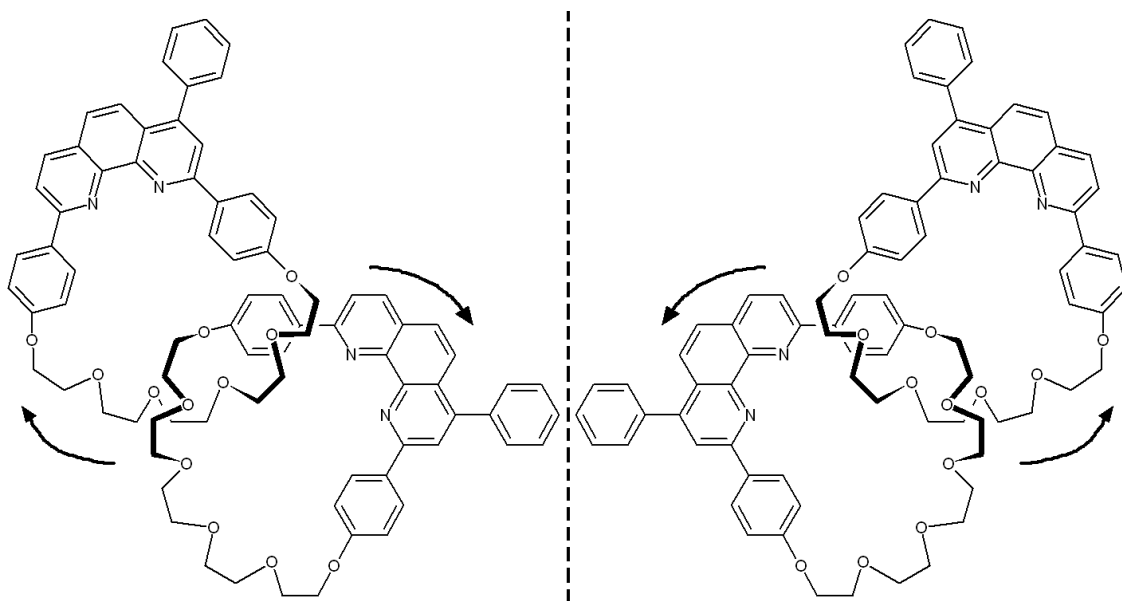
Topološka se kiralnost definira tako da shematski prikaz molekule pretvorimo u graf i izobličimo ga tako da svi čvorovi (atomi ili skupine atoma) dođu u istu ravninu. Ako se graf može nacrtati tako da linije (veze između atoma ili atomskih skupina) ne prelaze jedna preko druge (slika 19), molekule su topološki akiralne. Ako to nije moguće, molekule mogu biti topološki kiralne i mogu postojati dva topološka enantiomera (slike 20 i 21). Topološka kiralnost je vrlo česta kod policikličkih spojeva (slika 20) i katenanâ (slika 21). Posljednjih je godina pripremljen niz topološki kiralnih rotaksana, katenana i molekulskih čvorova s topološkim trolista,²⁴ pereca²⁵ ili boromejskih prstenova.²⁶

Posebna pojava vezana uz topološku kiralnost je **ciklo-enantiomerija**. Nju je teorijski obradio Prelog.³² Osim što je s teorijskog aspekta opisao pojavu, sintetizirao je ciklo-heksaalanil i ciklo-diglicil-tetraalanil te ih karakterizirao ¹H NMR spektroskopijom, ali u to vrijeme dostupnim spektrometrima niskog razlučivanja od 60 i 100 MHz.³³ Ciklo-enantiomerija se javlja kod prstenova sastavljenih od više kiralnih elemenata. Te je elemente moguće rasporediti na dva načina i tako se dobiju dva različito orijentirana prstena koji se jedan prema drugome odnose kao predmet i njegova zrcalna slika. Jedan je primjer cikloenantiomerije prikazan na slici 22.

Veza između geometrijske i topološke kiralnosti nije posve jednostavna. Svi topološki kiralni predmeti ujedno su i geometrijski kiralni, a oni geometrijski akiralni nužno su i topološki akiralni. No topološki akiralni predmeti mogu i ne moraju biti geometrijski kiralni, dok geometrijski kiralni predmeti mogu i ne moraju biti topološki kiralni.

Konformacijska kiralnost

Molekule u stvarnosti nikada ne miruju. Osim elektronâ, stalno se gibaju i atomske jezgre; njihova gibanja uključuju vibracije i interne rotacije, od kojih mnoge narušavaju simetriju molekule. U dovoljno kratkom vremenu (kraćem

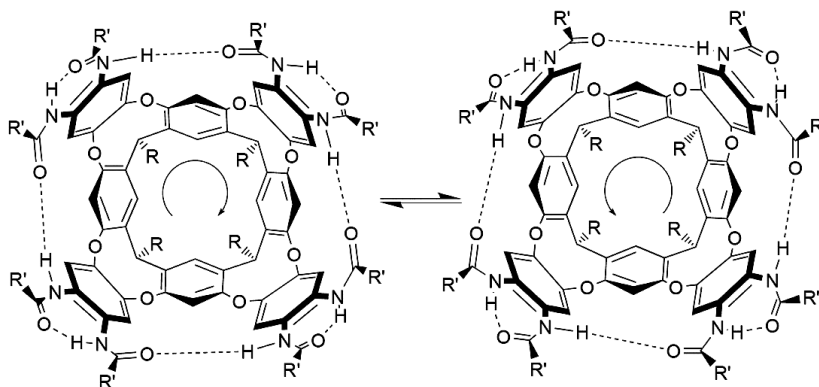


Slika 21 – Topološki kiralni [2]-katenan i njegov enantiomer³¹

Fig. 21 – A topologically chiral [2]-catenane and its enantiomer³¹

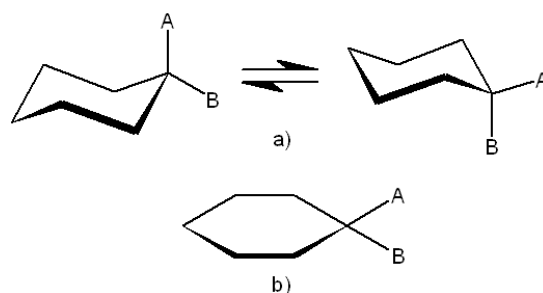
Slika 22 – Cikloenantiomeri
2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(oktanoilamido)-29,31,33,35-tetraundecil-27,37:28,36-dimeteno-29H,31H,33H,35H-dibenzo[b,b']bis[1,7]benzodioxonino[3,2-j:3',3'-j']benzo[1,2-e:5,4-e']bis[1,3]-benzodioxonina u otopini prelaze jedan u drugi. Preuzeto iz ref. 34.

Fig. 22 – Cycloenantiomers of 2,3,9,10,16,17,23,24-octakis(octanoylamido)-29,31,33,35-tetraundecyl-27,37:28,36-dimetheno-29H,31H,33H,35H-dibenzo[b,b']bis[1,7]benzodioxonino[3,2-j:3',3'-j']benzo[1,2-e:5,4-e']bis[1,3]-benzodioxonin in solution convert into each other. Taken from ref. 34.



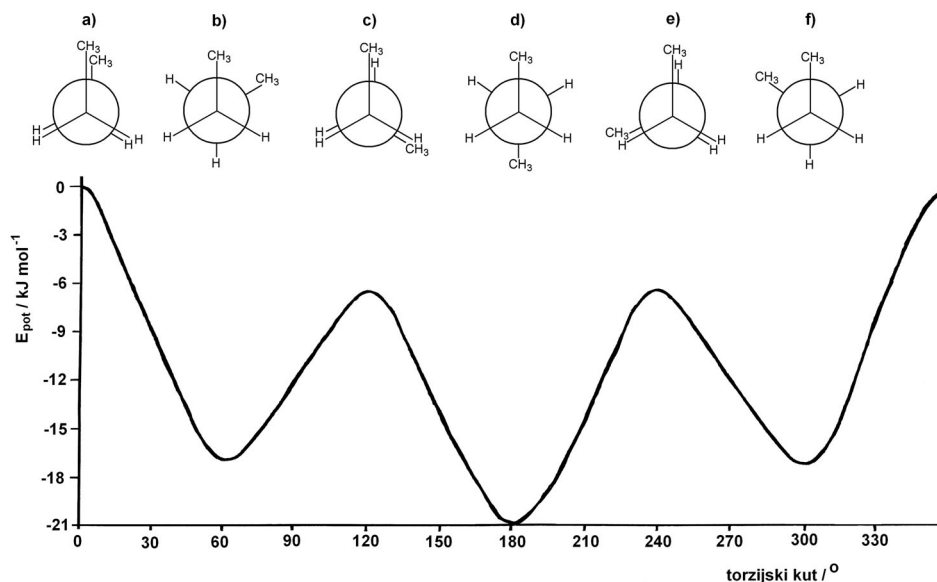
od jednog perioda vibracije) svaka je molekula kiralna. U duljem periodu (nekoliko nanosekundi) svaka molekula izmijeni brojne konformacije, pa opažamo prosječnu konformaciju i prosječnu geometriju koje ne moraju biti kiralne. Možemo vidjeti i uprosječenu, statističku simetriju koja je prividna. Na primjer, najstabilnija konformacija cikloheksana je “stolica” simetrije D_{3v} . Pri sobnoj temperaturi ona se stalno obrće (slika 23 a). U vremenu uprosječena geometrija odgovara planarnom prstenu simetrije D_{6h} (slika 23 b).

Zahvaljujući unutarnjim rotacijama oko jednostrukih veza C–C molekula butana može imati više konformacija (slika 24), kod kojih su tri konformera, stabilne konformacije koje predstavljaju minimume na plohama potencijalne energije. To su antiperiplanarna (globalni minimum simetrije C_{2h}) te lokalni minimumi +sinklinalna i -sinklinalna (+ i -gauche) simetrije C_2 . Konformacije + i -gauche su enantiomerne i ne mogu se preklopiti u prostoru. Ipak, budući da su u uzorku butana u svakome trenutku prisutne jednake količine + i



Slika 23 – a) Molekula cikloheksana u konformaciji “stolice” (simetrije D_{3v}) stalno se obrće. Njezina prosječna konformacija, b), koja se dobije preklapanjem dviju “stolica” jest planaran prsten simetrije D_{6h} . U slučaju cikloheksana supstituenti su $A = B = H$.

Fig. 23 – a) A molecule of cyclohexane in a “chair” conformation (D_{3v} symmetry) is constantly inverting. Its average conformation, b), obtained by superposition of the two “chairs” is a planar ring with D_{6h} symmetry. For cyclohexane the substituents are $A = B = H$.



Slika 24 – Konformacije butana nacrtae u Newmanovim projekcijama: a) sinperiplanarna, b) +sinklinalna (+gauche), c) +antiklinalna, d) antiperiplanarna, e) -antiklinalna, f) -sinklinalna (-gauche) i ploha potencijalne energije za internu rotaciju metilnih grupa. Konformacije a), c) i e) odgovaraju energijskim maksimumima i predstavljaju prelazna stanja, dok konformacije b), d) i e) odgovaraju energijskim minimumima i zovu se konformeri. Postoje dva enantiomerna oblika sinklinalne (gauche) i antiklinalne konformacije, označena s + i -.

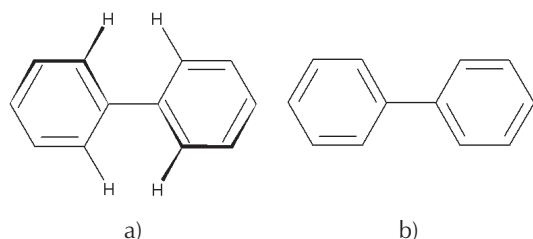
Fig. 24 – Newman projections of butane conformations: a) synperiplanar, b) +synclinal (+gauche), c) +anticlinal, d) antiperiplanar, e) -anticlinal, f) -synclinal (-gauche) and a potential energy surface for internal rotation of methyl groups. Conformations a), c) and e) correspond to energy maxima and represent transition states, while the conformations b), d) and e) correspond to the energy minima and are called conformers. There are two possible enantiomeric forms of synclinal (gauche) and anticlinal conformationism marked by + and -.

-*gauche* molekula (i znatno više antiperiplanarnih), butan je pri sobnoj temperaturi statistički akiralan.

Simetrija molekula koju opažamo je, dakle, rezultat preklapanja velikoga broja različitih konformacija, od kojih su gotovo sve kiralne.

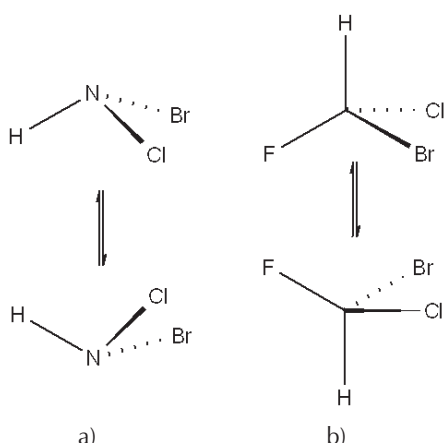
Kod nekih su molekula neke interne rotacije iz steričkih razloga onemogućene. Jedan je takav spoj bifenil (slika 25) čiji se benzenski prstenovi ne mogu zakretati neovisno jedan o drugome. Kad bi to bilo moguće, bifenil bi imao prosječnu simetriju D_{2h} (slika 25 b). Ovako postoje dva enantiomerna oblika (slika 25 a) simetrije D_2 koji na sobnoj temperaturi ne mogu prelaziti jedan u drugi. Enantiomere nastale zbog "zakočene" interne rotacije nazivamo **atropoizomerima**.

Energijska barijera koja koči internu rotaciju ili obrtanje konfiguracije (kao kod tercijskih amina, slika 26 a) ipak je konačna; pri nekoj temperaturi molekula će imati dovoljno energije da bi je mogla svladati i postati (statistički) akiralna. Pri dovoljno niskoj temperaturi, gotovo svi akiralni spojevi tvorit će atropoizomere. Kod nekih je spojeva energijska



Slika 25 – Zbog steričkih smetnji koje stvaraju vodikovi atomi, molekula bifenila je kiralna i ima simetriju D_2 (a). Kad bi fenilne skupine mogle rotirati neovisno jedna o drugoj, molekula bi bila statistički akiralna s prosječnom simetrijom D_{2h} (b).

Fig. 25 – Due to steric hindrance imposed by hydrogen atoms, a biphenyl molecule is chiral with D_2 symmetry (a). Were the rotation of the phenyl groups free, the molecule would be statistically achiral with an average symmetry D_{2h} (b).



Slika 26 – Obrtanje konfiguracije tercijskih amina, a) zbiva se pri sobnoj temperaturi jer je energijska barijera vrlo niska. Obrtanje konfiguracije tetraedarskoga ugljikova atoma, b) nije moguće jer je energijska barijera veća od energije disocijacije molekule.

Fig. 26 – a) Configuration of tertiary amines inverts at room temperature due to a very low energy barrier. b) Inversion of the configuration of tetrahedral carbon atoms is impossible because the energy barrier is greater than the dissociation energy.

barijera viša od energije disocijacije (npr. izvrtanje tetraedarskog ugljika, slika 26 b) pa je obrtanje konfiguracije nemoguće.

Prema tome, granica između "pravih" enantiomera i atropoizomera nije sasvim oštra i uvelike ovisi o temperaturi. Na žalost, ne postoji nikakav način označavanja konformacijskih stereoizomera.³⁵

Kiralnost u kristalografiji

Kristale se zamišlja kao pravilne beskonačne trodimenzionalne slagaline atoma. Stoga za opisivanje njihove simetrije i unutrašnje građe trebaju sve simetrijske operacije navedene u odjeljku **Geometrijska kiralnost** te još jedna dodatna – translacija. Uvođenjem translacije moguće je definirati 14 različitih kristalnih rešetaka za 7 kristalnih sustava, koje nazivamo Bravaisovim rešetkama. Kombinacijom translacije i operacija simetrije prvog reda (inverzije, zrcaljenja i rotacije) javljaju se novi elementi simetrije – klizne ravnine i vijećane osi (operacije drugog reda). Za opisivanje simetrije unutrašnje građe kristala nisu dovoljne točkine grupe, nego treba uvesti **prostorne grupe**. Ima ih 230 i mogu se svesti na 32 točkine grupe, nazvane kristalne klase.

Dio strukture koji, ponavljajući se u sva tri smjera u prostoru, tvori kristalnu strukturu, zove se jedinična ćelija. Raspored atoma unutar jedinične ćelije određen je operacijama simetrije. Dio jedinične ćelije koji je jednoznačan i ne uključuje operacije simetrije zove se **asimetrična jedinica**.^{*} Ponavljanjem jednoznačnog dijela ćelije operacijama simetrije stvara se cijela jedinična ćelija.

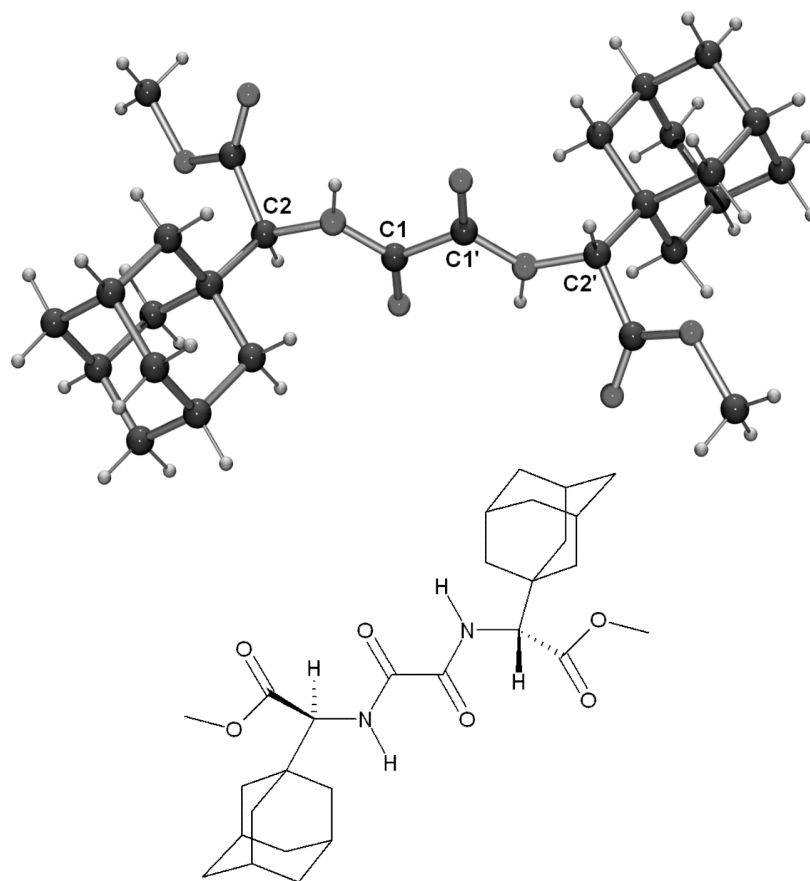
Za molekulu u specijalnom položaju (tj. onu koja leži na nekom elementu simetrije) kažemo da ima kristalografsku simetriju. Kod prostorne grupe $P 2_1/c$ specijalni je položaj centar inverzije, pa je svaka molekula u specijalnom položaju centrosimetrična (slika 27). Za molekulu koja ne leži u specijalnom položaju kažemo da se nalazi u općem položaju i ima kristalografsku simetriju C_1 , što znači da je kiralna. Molekula može imati i lokalnu, nekristalografsku, simetriju (slika 28). U prostornim grupama bez centara i ravnina simetrije kristaliziraju molekule iste kiralnosti (homokiralne) tj. optički čiste tvari. U prostornim grupama koje imaju ravnine i/ili centre inverzije prisutne su molekule obje kiralnosti (racemati) ili pak akiralne molekule.

Velika većina molekula pohranjenih u bazi kristalnih struktura organskih i organometalnih spojeva, Cambridge Structural Database,³⁸ nalazi se u općim položajima pa ih se može smatrati kiralnima (nekristalografska je simetrija razmjerno rijetka pojava). Dakle, većina spojeva koje se inače smatra akiralnima, zapravo u kristalnim strukturama zauzima kiralne konformacije. Očit je primjer konformacijski kiralne molekule prikazan na slici 29. Interne rotacije koje bi je učinile statistički akiralnom u kristalu su onemogućene zbog steričkih razloga.

Konformacijska je kiralnost u kristalografiji, dakle, vrlo raširena, ali i vrlo malo istraživana pojava.

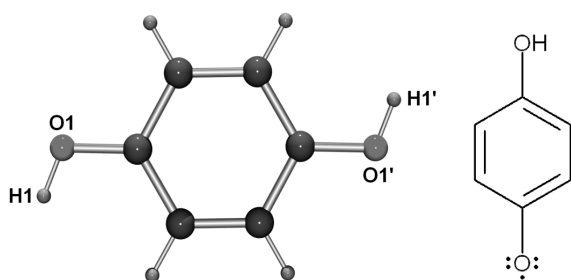
^{*} Kako joj samo ime kaže, asimetrična jedinica nema elemenata simetrije, tj. njezina je simetrija C_1 .

^{**} U kristalografiji je uobičajeno označavanje simetrije po Hermann-Mauginu. Oznaka prostorne grupe $P 2_1/c$ po Schönfliesu je C_{2h}^2 . Njezina je odgovarajuća točkina grupa C_{2h} odnosno $2/m$.



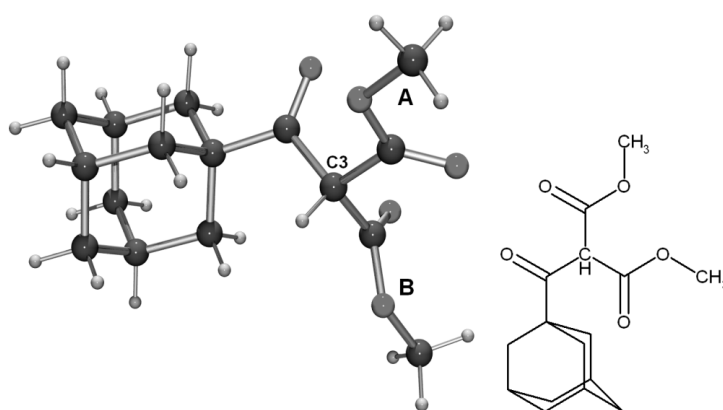
Slika 27 – Molekula *N,N'*-bis(1-adamantyl-metilglicinat)oksalamida s kristalografskom simetrijom C_i .³⁶ Kristalografski centar inverzije nalazi se na sredini veze C1-C1'. Atomi C2 i C2' su središta kiralnosti i enantiomerni jedan prema drugome – apsolutna konfiguracija jednog je (R), a drugoga (S). Akiralni spojevi s parnim brojem središta kiralnosti nazivaju se meso-spojevima.

Fig. 27 – A molecule of *N,N'*-bis(1-adamantyl-methylglycinate)oxalamide possesses a crystallographic symmetry C_i .³⁶ The crystallographic inversion centre is located at the mid point of the C1-C1' bond. Atoms C2 and C2' are centres of opposite chirality, thus one has the absolute configuration (R) and the other (S). Achiral compounds with an even number of centres of chirality are called meso-compounds.



Slika 28 – Zbog neuređenog vodikovog atoma H1 (na oba kisikova atoma O1 naizgled je vezano pola vodika H1), molekula *p*-benzosemikinonskog radikala³⁷ nalazi se u kristalografskom središtu inverzije (tj. središte inverzije se poklapa sa središtem benzenoidnog prstena) pa ima kristalografsku simetriju C_i . Proton H1 je delokaliziran, tako da se molekula *p*-benzosemikinonskog radikala ponaša kao anion. Njegova je lokalna (nekristalografska) simetrija D_{2h} .

Fig. 28 – Due to a disordered position of the hydrogen atom H1 (it appears that a half of H1 is bound to each O1 oxygen atom), a molecule of *p*-benzosemiquinone radical³⁷ is located in the crystallographic inversion centre (i.e. the centroid of the benzenoid ring is located in the inversion centre) so it has a crystallographic C_i symmetry. H1 proton is delocalized so the *p*-benzosemiquinone molecule behaves like an anion radical. Its local (non-crystallographic) symmetry is D_{2h} .



Slika 29 – Molekularna struktura dimetil-adamantoilmalonata određena rendgenskom strukturnom analizom.³⁹ Zbog različite orijentacije karboksimetilnih skupina označenih s A i B ugljikov atom C3 ponaša se kao da je asimetrično supstituiran. Takva je molekula konformacijski kiralna.

Fig. 29 – Molecular structure of dimethyl adamantoylmalonate determined by X-ray structure analysis.³⁹ Due to different orientations of the carboxymethyl moieties A and B the C3 carbon atom acts as a centre of chirality. Such a molecule is conformationally chiral.

Eksperimentalne metode određivanja apsolutne konfiguracije: rendgenska difrakcija i kružni dikroizam

Kiralnost je molekularno svojstvo, dok je optička aktivnost svojstvo supstancije – uzorka koji sadrži velik broj molekula. Stoga je ispravno govoriti o kiralnoj molekuli i optički aktivnoj supstanciji. Mjerenjem optičke aktivnosti otopine koja sadrži samo jedan enantiomer može se utvrditi smjer skretanja polariziranog svjetla, ali se ne može utvrditi njegova apsolutna konfiguracija. Otopina koja sadrži enantiomere suprotne apsolutne konfiguracije u jednakom broju je racemična i ona ne zakreće ravninu polariziranog svjetla. Do sredine prošlog stoljeća bilo je moguće odrediti samo relativnu konfiguraciju kiralnih molekula prema odabranim kiralnim molekulama, npr. gliceraldehidu kojeg je koristio Fischer u definiranju stereokemije šećera.¹²

Otkriće uporabe **anomalnog raspršenja** rendgenskih zraka M. J. Bijvoeta 1949.¹³ u određivanju apsolutne konfiguracije natrijeva rubidijeva (+)-tartarata bio je značajan napredak za stereokemiju. Bijvoet je dokazao da je apsolutna konfiguracija natrijeva rubidijeva (+)-tartarata identična konfiguraciji izvedenoj iz kemijskog odnosa (+)-gliceraldehida.⁴⁰ Time je dokazano da je Fischerov slučaj odabir bio ispravan. Molekule različite apsolutne konfiguracije imaju različita kemijska, fizička i biološka svojstva, što je od izuzetne važnosti u farmakologiji, strukturnoj molekularnoj biologiji i biotehnologiji. Stoga slijedi sažeto objašnjenje teorijske osnove pojave anomalnog raspršenja i njegovog korištenja.^{41,42}

Motiv raspršenja rendgenskih zraka na kristalu je centrosimetričan bez obzira na kristalografski sustav i prostornu grupu. Svaki kristal možemo zamisliti kao niz poredanih atoma kroz koje polažemo ravnine označene indeksima hkl (koji određuju položaj ravnina prema kristalografskim osima) i u pojednostavljenom pristupu, koji je dao Bragg prema zakonu refleksije u klasičnoj optici, rendgenske zrake valne dužine λ raspršuju se na tim ravninama pod kutom θ (u stvarnosti one se raspršuju na elektronima atoma koji leže na zamišljenim ravninama). Periodičnost ponavljanja ravnina označena je s d .

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

Intenziteti upadnog i raspršenog vala na nizu ravnina (hkl) i ($\bar{h}\bar{k}\bar{l}$) bit će jednaki (centrosimetričnost difrakcijskog motiva), što je poznato kao Friedelov zakon:

$$I(hkl) = I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$$

Coster, Knol i Prins su 1930.⁴³ opazili da intenziteti raspršenog vala na ravninama (111) i ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$) cinkova sulfida nisu isti, što je značilo odstupanje od poznatog Friedelovog zakona zbog anomalnog raspršenja na cinkovom atomu. Međutim u to vrijeme nitko nije došao na pomisao kako iskoristiti ovo otkriće za određivanje apsolutne konfiguracije molekula.

Ako kristal sadrži atom višeg rednog broja (s više elektrona), anomalno raspršenje će biti izraženije. Unutarnji elektroni vezani su većom energijom za teže jezgre pa upadni i raspršeni val nemaju razliku u fazi 180° , kao kod raspršenja na slobodnim elektronima, već pokazuju anomalno raspršenje

koje ima faznu razliku -90° . Anomalno raspršenje je najveće kad je valna duljina upadnog zračenja nešto manja od apsorpcijskog praga 'teškog' atoma koji se nalazi u kristalu. Atomski faktor raspršenja tada postaje kompleksna veličina:

$$f_{\text{anomalni}} = f_0 + \Delta f' + if'',$$

pri čemu f_0 predstavlja raspršenje na slobodnim elektronima daleko od apsorpcijskog praga zračenja, dok $\Delta f' + if''$ nastaju zbog anomalnog raspršenja. Veličine ($f_0 + \Delta f'$) su realne i u fazi, dok if'' predstavlja imaginarnu komponentu s faznim pomakom od -90° . U tom slučaju više ne vrijedi Friedelov zakon:

$$I(hkl) \neq I(\bar{h}\bar{k}\bar{l}),$$

pa su i faze upadnih i raspršenih valova na necentrosimetričnoj strukturi različite. Prilikom određivanja apsolutne konfiguracije odabiru se Friedelovi parovi koji imaju najveće razlike intenziteta (odnosno pripadajućih strukturnih faktora) i model određene kristalne strukture testira se s oba enantiomera. Onaj koji daje bolje slaganje izračunatih i mjerenih strukturnih faktora označava ispravnu apsolutnu konfiguraciju i određuje apsolutnu strukturu molekule. U počast Bijvoetu takvi parovi refleksa nose njegovo ime.

Kako bismo ispravno odredili apsolutnu strukturu i apsolutnu konfiguraciju, dakle odabrali ispravan enantiomer, nužno je pažljivo izvesti mjerenje difrakcijskih intenziteta (po mogućnosti pri temperaturi tekućeg dušika) odabравši Friedelove parove i po mogućnosti obuhvativši najveći mogući broj refleksa (dakle do što većih Braggovih kuteva). Odabir valne duljine zračenja mora biti usklađen s prisutnošću 'teškog' atoma u molekuli. Atom s većom sposobnošću raspršenja rendgenskog zračenja uvjetovat će veće odstupanje u intenzitetima Friedelovih parova, ali će povećati i apsorpciju. U takvim slučajevima podesnije je koristiti mobilno zračenje, čime se smanjuje apsorpcija zračenja na kristalu. Pri određivanju apsolutne strukture organskih molekula koje sadrže kao teži atom klor, sumpor ili fosfor, odabrat ćemo bakreno zračenje jer ti kemijski elementi nemaju veću apsorpciju rendgenskog zračenja. Ova sažeta napomena korisna je početnicima u kristalografiji, ali i sintetskim kemičarima da znaju što im rendgenska strukturna analiza pouzdano može dati kad je u pitanju apsolutna konfiguracija i apsolutna konformacija.

Mjerenjem intenziteta raspršenih rendgenskih zraka na kristalu dobivamo samo amplitudu raspršenog vala (koja je proporcionalna intenzitetu), ali ne i fazu. Da bismo mogli odrediti kristalnu strukturu nekog spoja, moramo odrediti i fazu vala što je središnji problem rendgenske strukturne analize. Jedna od metoda određivanja faze raspršenog vala na kristalu je temeljena na mjerenju anomalnog raspršenja. Jasno je iz izloženog da u slučaju određivanja apsolutne konfiguracije, odnosno faze raspršenog vala, u molekuli trebamo imati barem atom fosfora, sumpora ili pak elementa s većim rednim brojem. Pristup određivanja faze korištenjem anomalne disperzije razrađen je do velike učinkovitosti i koristi se pri određivanju proteinskih struktura, posebice sinkrotronom, jer se njime može podesiti valna duljina upadnog zračenja i postići upadni snop mnogo većeg intenziteta. Taj aspekt primjene anomalnog raspršenja izvan je teme ovog prikaza pa je samo spomenut.

Korisno je napomenuti kako ćemo odrediti apsolutnu konfiguraciju metodom rendgenske difrakcije kad u molekuli nemamo 'teškog' atoma. Imamo na raspolaganju dvije mogućnosti. Pripremimo kristal mješanic našeg spoja nepoznate apsolutne konfiguracije s kiralnom molekulom poznate apsolutne konfiguracije koja služi kao standard. Druga mogućnost je kad imamo molekulu s više kiralnih centara pri čemu barem jedan treba biti poznat i da ne podliježe Waldenovoj inverziji tijekom kemijske reakcije. Tada, prema poznatom centru možemo odrediti konfiguraciju nepoznatog. Na isti način može se odrediti apsolutnu konformaciju prstenaste strukture u molekuli, kiralnost spirale^{44–46} i aksijalnu kiralnost molekule⁴⁷ (označene za desnu kao *P* i *M* za lijevu kiralnost). Ovakvim postupcima utvrđena konfiguracija često se naziva relativna.

Ako nemamo na raspolaganju ni jednu od navedenih mogućnosti, a određujemo kristalnu strukturu kiralne molekule, poželjno je da su mjerenja difrakcijskih intenziteta što bolja i da su izmjereni intenziteti Friedelovih parova [$I(hkl)$ i $I(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$]. Tijekom računskog postupka poboljšanja modela kristalne strukture metodom najmanjih kvadrata nastojimo usporediti slaganje računskog modela strukture s mjerenim zamjenjujući u modelu (*R*)- i (*S*)-enantiomere pri čemu pratimo vrijednost **Flackovog parametra** koji treba označiti ispravan izbor enantiomera.^{48–50} Ovaj postupak nije pouzdan i ovisi o kvaliteti kristala i mjerenih intenziteta. U slučaju kad u molekuli ima više kiralnih centara, taj pristup se ne može koristiti.

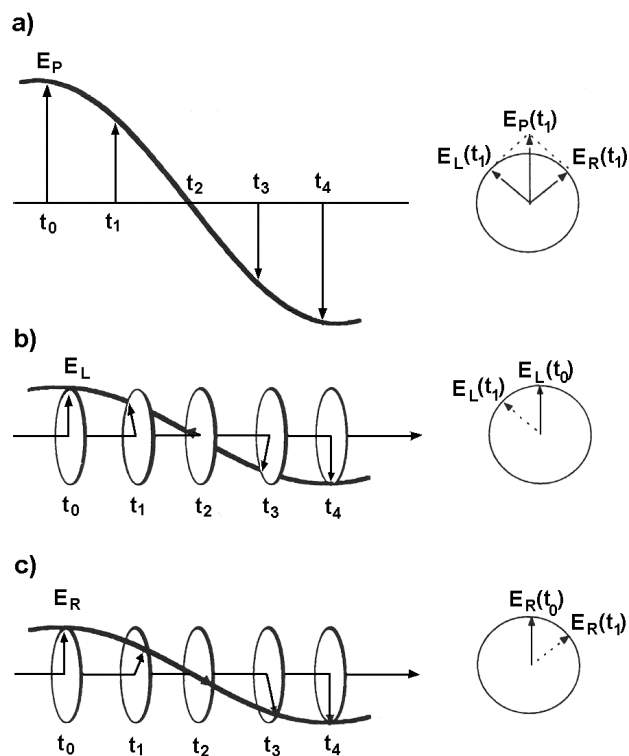
Različito ponašanje kiralne molekule u lijevo i desno kružno polariziranom svjetlu (slika 30) temelj je spektroskopske metode **kružni dikroizam** (na engleskom jeziku **Circular Dichroism** poznato kao skraćenica CD spectroscopy). Optička rotacija i kružni dikroizam dva su različita aspekta iste fizikalne pojave. Mjerenje ove pojave u UV-vidljivom području (200–800 nm) prikladno je za određivanje apsolutne konfiguracije organskih molekula. Detaljno objašnjenje metode je u elektronskoj strukturi atoma i interakciji sa svjetlom opisano Maxwellovim jednadžbama i nadopunjeno Feynmanovim⁵¹ heličnim modelom. Razrađivanje metode i put ka njenoj primjeni u stereokemiji počiva na praćenju promjena elektronskih stanja izazvanih pobudom fotonom pri čemu dolazi do prijelaza sa zaposjednutih (σ , π) ili nevezanih (n) molekularnih orbitala u nezaposjednute (σ^* , π^*) orbitale što su razradili Sznatzke^{52,53} (1967., 1968.), Michl i Thustrup⁵⁴ (1986.) te Eliel⁵⁵ i koautori (2003.).

Da je spoj kiralan, potvrđujemo mjerenjem optičke aktivnosti, tj. otopina koja sadrži enantiomer spoja zakreće ravninu polariziranog svjetla za određeni kut (α) pri određenoj valnoj dužini korištenog svjetla. Veličina kuta ovisi valnoj duljini svjetla i obično se mjeri pri D-linjama natrijevog svjetla: 589,0 i 589,6 nm.

$$[\alpha]^T = \frac{\alpha}{\gamma \cdot \ell}$$

α = izmjereni kut zakreta polariziranog svjetla; ℓ = debljina sloja s otopinom kroz koje prolazi svjetlo; γ = masena koncentracija otopine pri temperaturi T .

U točki 0 električno polje E^0 je rezultanta dviju kružno polariziranih komponenti: $E^0(R)$ i $E^0(L)$. U optički aktivnoj otopini dvije kružno polarizirane komponente imaju različite indekse loma $n_L \neq n_R$. Pretpostavimo da je $n_L = n_R$ pa stoga vrijedi da je $c/v_L < c/v_R$ i $v_L > v_R$. Pri prolazu svjetla kroz



Slika 30 – Zraka planarno polariziranog svjetla, a), može se promatrati kao superpozicija lijevo i desno kružno polariziranih zraka, b) i c)

Fig. 30 – A beam of plane polarized light, a), can be considered as a superposition of a left- and right-circularly polarized beams, b) and c)

optički aktivnu otopinu brzina lijevo polarizirane komponente je veća od desno polarizirane. Prema slici 31 vidljivo je da svjetlo nakon prolaska kroz kivetu s optički aktivnom otopinom E^ℓ više neće titrati u ravnini P^0 , već u ravnini P^ℓ zakrenutoj za kut α prema P^0 . Tu pojavu pratimo pomoću analizatora. Kad je analizator zakrenut za kut α , dobiva se maksimalni intenzitet svjetla, E^ℓ . Taj postupak prikazuje mjerenje optičke rotacije (slika 31). Kut rotacije α pri valnoj duljini λ je povezan s indeksom loma n_L i n_R prema Fresnelovoj jednadžbi:

$$\alpha = (n_L - n_R) (\pi/\lambda) \ell$$

$$[\alpha]_\lambda^T = \frac{\alpha}{\gamma \cdot \ell}; [\alpha]_\lambda^T = (\alpha / \rho \ell)$$

$$\rho = \text{gustoća supstance pri temperaturi } T$$

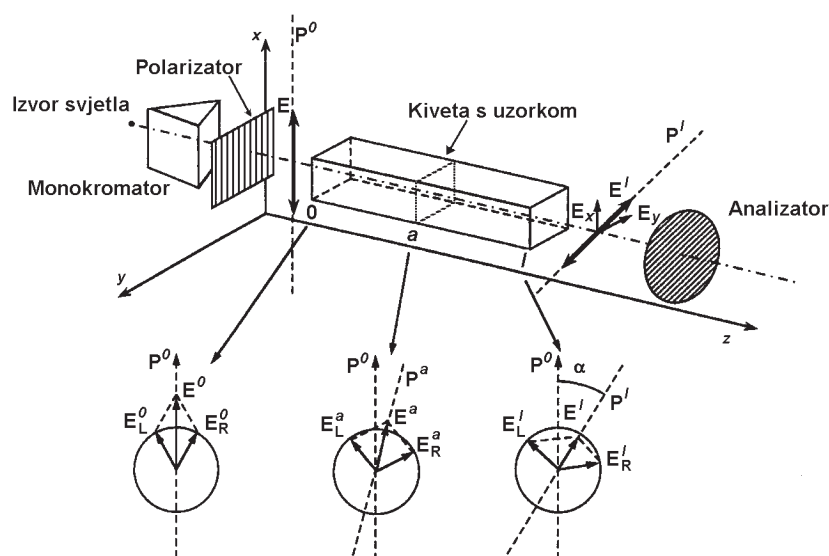
Normaliziranjem za debljinu sloja kroz koji svjetlo prolazi i koncentraciju otopine definiramo specifični i molarni elipticitet:

$$[\psi] = \psi / c \ell \text{ i } [\theta] = [\psi] M / 100$$

$$M = \text{molekularna težina}$$

Razlika u apsorpciji pri prolazu kroz optički aktivnu otopinu dviju kružno polariziranih komponenti imat će različite ekstincijske koeficijente ϵ_L i ϵ_R i njihova razlika $\Delta = \epsilon_L - \epsilon_R$ naziva se **kružni dikroizam**.

$n_L - n_R$ i $\epsilon_L = \epsilon_R$ ovise o valnoj duljini λ , dakle imamo spektre disperzije optičke rotacije (ORD – optical rotation dispersion) spektre kružnog dikroizma (CD) (slika 32).

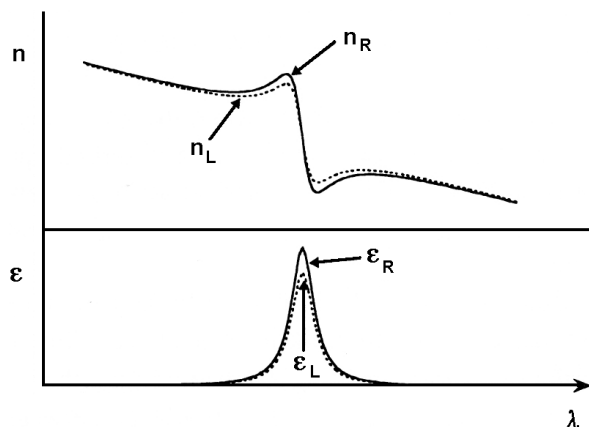


Slika 31 – Pojednostavljen prikaz mjerenja optičke rotacije

Fig. 31 – Idealized optical rotation experiment

Lijevi i desni enantiomer iste molekule imaju isti izotropni apsorpcijski spektar, ali su njihovi ORD i CD spektri zrcalno simetrični (slika 33). CD spektar može se opaziti samo u blizini apsorpcijskog praga, pa je njegova interpretacija jednostavnija od ORD spektra iako oba daju iste informacije.

Postupak određivanja apsolutne konfiguracije nije uvijek direktan; prema Sznatzkeovoj⁵³ klasifikaciji primjenjuje se empirijski, semiempirijski ili "neempirijski" pristup. Nema sumnje da ćemo u empirijskom pristupu koristiti spektar spoja poznate strukture koji je kemijski analogan spoju čiju apsolutnu konfiguraciju određujemo CD spektroskopijom. Našim primjerom određivanja apsolutne konformacije i konfiguracije diltiazem-hidroklorida [(2S,3S)-3-acetoksi-5-(dimetilaminoetil)-2,4-(metoksifenil)-2,3-dihidro-1,5-benzodiazepin-4(5H)-on-hidroklorid],⁵⁶ koji pripada porodici Ca-antagonista i služi u terapiji srčane aritmije i koronarnih bolesti, ilustrirat ćemo primjenu metode. Prilikom traženja učinkovite pripreve spoja, koja je krenula iz race-



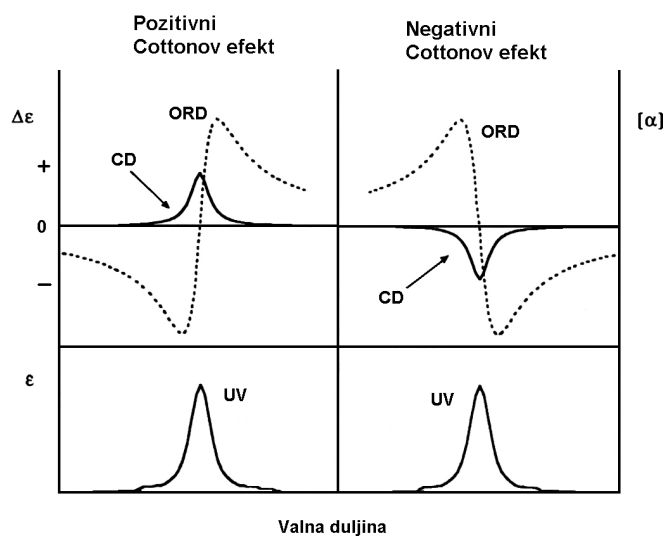
Slika 32 – Ovisnost indeksa loma lijevog i desnog enantiomera te njihovih ekstinkcija o valnoj duljini

Fig. 32 – Differential refractive indices and extinction coefficients for left and right circularly polarized light

mata, bilo je presudno strukturno karakterizirati podukt: odrediti apsolutnu konfiguraciju dvaju kiralnih centara i apsolutnu konformaciju 7-članog prstena jer je bilo poznato da je (+)-forma biološki učinkovitija. Rendgenska strukturna analiza utvrdila je apsolutnu konfiguraciju kao (2S,3S) i konformaciju 7-članog prstena kao deformirani čamac. Apsolutna konfiguracija endocikličkog ugljikovog atoma C3 kao S jednoznačno je odredila M-apsolutnu konformaciju prstena. M-konformacija diltiazema u otopini određena je na temelju kemijske korelacije s CD spektrom 1,4-benzodiazepina poznate apsolutne konfiguracije. Sačuvanost (S) apsolutne konfiguracije u oba spoja definira M-apsolutnu konformaciju.

Na temelju poznatih podataka o apsolutnoj konfiguraciji određene molekule izvedena su pravila za predznake Cottonovog efekta u CD spektrima koji su korelirani s desnom (P) odnosno lijevom heličnošću (M), što ishodno ovisi o (R) odnosno (S) kiralnosti. Iz ovog se odmah može uočiti da je ova metoda pravi izbor za izučavanje sekundarne strukture peptida i proteina.

U posljednje vrijeme izuzetno je aktualno izučavanje promjena proteinskog smatanja vremenski razlučenim kružnim dikroizmom korištenjem sinkrotronskog zračenja. Postoji nekoliko pravila izvedenih iz kvalitativnih odnosa strukture i spektara ili pak teorijski temeljena kao što je pravilo heličnosti koja se primjenjuje pri interpretaciji CD spektara. Neempirijski pristup, koji je izuzetno pouzdan, primjenjuje se kad u molekuli postoje dva "kromofora" između kojih dolazi do sprege koja se jasno odražava u CD spektrima; takav je sistem *trans*-stilben-oksidi.



Slika 33 – Cottonov efekt i apsorpcijski maksimum. Energija, položaj i intenzitet Cottonovog efekta su ovisni o strukturi molekule.

Fig. 33 – The Cotton effect and absorption maxima. Energy, position and intensity of the Cotton effect depend on the molecular structure

U interpretaciji CD-spektara, a time i njihove primjene učinjen je velik napredak, pri čemu je najznačajniji primjena oscilatora u sprezi (neempirijski pristup). No još nisu iscrpljene sve mogućnosti korelacija spektara i strukture. U praktičnom smislu velik je korak učinjen povezivanjem HPLC sa stacionarnom fazom s CD detekcijom, što je od velike prednosti u odvajanju kiralnih spojeva. Definitivno veliko novo područje je otvoreno u korištenju spektroskopije CD za izučavanje sekundarne strukture peptida, proteina i nukleinskih kiselina, kompleksa ligand-protein te njihovih promjena tijekom interakcija.

Značaj Pasteurovog otkrića i što obećava budućnost

Pasteurovo otkriće pokrenulo je novi pristup u povezivanju svojstava molekula i njihove simetrije s dalekosežnim posljedicama u gotovo svim područjima znanosti i primjene. Kemičari će reći da je Pasteurovo otkriće postavilo temelj za razvoj stereokemije. V. Prelog se također kao i E. L. Eliel priklonio stavu da stereokemija nije samo grana kemije nego mnogo više način pristupa kemiji.⁵⁷ U doba Pasteura radile su se samo jednostavne kemijske sinteze, a mnogo više kemičari su se bavili izolacijama prirodnih spojeva čija su djelotvorna svojstva bila poznata od davnina. Početkom 20. stoljeća počeli su primjenjivati metode razgradnje spojeva kako bi indirektnim putem dokazali kemijski sastav prirodnih spojeva poput morfina, spojeva iz ljekovitog bilja, raznih alkaloida među njima i smrtonosnih otrova poput kurarea koji su koristili američki Indijanci na svojim strijelama. Nakon toga došao je novi izazov da se kemijskim putem sintetiziraju prirodni spojevi. Tako su objavljene totalne sinteze vrlo složenih prirodnih molekula, uglavnom kiralnih, vezane uz velike organske kemije koji su svi Nobelovi laureati. R. B. Woodward je dobio Nobelovu nagradu 1965. za sintezu prirodnih spojeva, pretežno cefalosporinskog niza. D. H. R. Barton i O. Hassel podijelili su 1969. nagradu za principe konformacijske analize. J. W. Cornforth i V. Prelog također su podijelili to prestižno priznanje 1975.: značajna otkrića prvog vezana su uz stereokemiju enzimima kataliziranih reakcija dok je V. Prelog osvojio svoj dio nagrade za stereokemiju organskih molekula i reakcija. Upravo nakon Bijvoetovog otkrića metode za određivanje apsolutne konfiguracije objavljene 1949.¹³ i Bartonovih principa konformacijske analize stereokemija je dobila snažan zamah i značaj.

Kratak osvrt na ulogu kiralnosti u znanosti i njezinoj primjeni⁵⁸ očito govori o dalekosežnoj posljedici narušavanja pravila pariteta u prirodi.^{59,60} Korištenje enzima u pripravi čistih enantiomernih spojeva opsežno je i važno područje, ali svakako treba spomenuti i asimetričnu katalizu, u kojoj kiralni katalizator prevodi akiralni supstrat u homokiralni produkt. Bitan napredak postignut je 70-ih godina prošlog stoljeća kad su u Monsanto W. Knowlles i suradnici upotrijebili rodijev kompleks s kiralnim fosfinskim ligandom koji katalizira stereoselektivnu adiciju H₂ na prokiralni supstrat generirajući CH kiralni centar visoke enantioselektivnosti. Taj postupak je komercijaliziran u sintezi L-dopamina, koji služi ublažavanju pojava izazvanih Parkinsonovom bolešću. Lista primjene asimetrične katalize u industriji veoma je opsežna i može se očekivati velik napredak u tom području koje neminovno povezuje različite discipline kao što su organska

sinteza, organometalna kemija, kinetika, strukturna kemija, biologija* i znanost o materijalima. Priroda pruža najbolje uzore koje trebamo uočiti i "kopirati". Prirodni biopolimeri poput proteina i DNA često imaju helikoidalnu konformaciju koja određuje 3D strukturu i specifičnu biološku ulogu. U procesima stanične signalizacije i enzimskim reakcijama dolazi do promjene konformacija. Primijenimo li taj princip u sintezi kiralnih konjugiranih polimera možemo pripremiti optoelektroničke molekule, biosenzore, umjetne enzime i drugo. Pri tome je igra priprave helikoidalne supermolekule polimera, koristeći akiralni polimer – npr. politiofen⁶¹ i peptid, izazovna. Nova molekula "naslijedit" će sređenu helikoidalnu i kiralnu strukturu biopolimera i elektronska svoj-



Slika 34 – "Chirality Medal" koju je 1992. dobio Vladimir Prelog

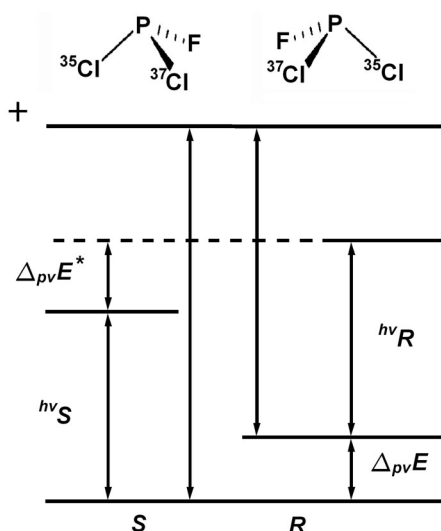
Fig. 34 – The "Chirality Medal" awarded to Vladimir Prelog in 1992

stva sintetičkog polimera. Moguće je da pri određenoj temperaturi ili pri obasjavanju svjetlom određene valne duljine poprimi drugačija svojstva. Izborom (a) kiralnosti jedne od komponenti može se utjecati na kiralnost supramolekule.

Prepoznavanje i korištenje kiralnosti doista nema granice. Talijansko kemijsko društvo je, prepoznavši važnost promoviranja tih znanja, ustanovilo 1991. međunarodnu nagradu 'Chirality Medal' (slika 34) koju dodjeljuje međunarodni odbor u koji su uključeni i živući dobitnici tog priznanja. V. Prelogu također je 1992. dodijeljeno ovo priznanje. Zanimljivo će biti vidjeti tko će nakon dobitnika za 2006. M. Lahava, u 2007. na 19. Međunarodnom simpoziju o kiralnosti biti ukrašen "puževima".

Svako predviđanje u znanosti je neprimjereno jer je nepoznano, ali je dopušteno navesti neka novija istraživanja vezana uz kiralnost koja zacijelo vode ka novim spoznajama koje će revolucionirati postojeće teorije kako u fizici

* Aspekt kiralnosti živog svijeta veoma je složen i nadasve zanimljiv. Zbog opsežnosti teme ovaj je prikaz usmjeren samo na kiralnost u kemiji.



Slika 35 – Energije izotopnih enantiomera su neznatno različite⁶² što je posljedica narušavanja zakona pariteta. Razlika u energiji $|N_A \Delta_{pv}| = |\Delta_{pv} H_0^\Phi|$ za reakciju $(S) \rightleftharpoons (R)$ prikazana je shemom i predviđa se da iznosi oko $10^{-11} \text{ J mol}^{-1}$. Koliko je presudna ta mala razlika u kemiji i kakve su posljedice za fiziku i biologiju pitanja su koja tek očekuju odgovor.

Fig. 35 – Due to the breaking of the parity, energy of isotopic enantiomers are slightly different.⁶² Energy difference $|N_A \Delta_{pv}| = |\Delta_{pv} H_0^\Phi|$ for reaction $(S) \rightleftharpoons (R)$ is shown schematically and is predicted to be ca. $10^{-11} \text{ J mol}^{-1}$. The significance of such a small difference in chemistry, physics and biology is still unknown.

elementarnih čestica tako i u teoriji o porijeklu kiralnosti tijekom nastanka života i prirodnom odabiru samo jednog enantiomera.

Ključno pitanje u ovoj enigmi je kako točno izračunati, a potom i izmjeriti razliku u energiji enantiomera (Δ_{pv} – J mol^{-1}) koja uzrokuje odstupanje od zakona pariteta. Zanimljivo je navesti primjer prvog kvantitativnog istraživanja izotopne kiralnosti derivata fosfina PHDX ($X = \text{F}, {}^{35}\text{Cl}, {}^{37}\text{Cl}, {}^{79}\text{Br}, \text{Br}$) (slika 35).⁶² Izotopna supstitucija unosi kiralnost i utječe na molekularna gibanja koja dovode do promjena geometrije (duljina veza $X - \text{D} < X - \text{H}$). Postoji razlika u potencijalu enantiomera zbog izotopne supstitucije i te su energije za red veličine manje nego li kod običnih enantiomera. Odstupanje od zakona pariteta nastaje zbog slabih električnih interakcija elektrona i nukleona posredstvom z-bozona. Usavršavanje kvantno-kemijskih metoda za izračunavanje tih slabih interakcija omogućit će razumijevanje odstupanja od zakona pariteta i pružiti osnovu za potpuno razumijevanje fizikalne osnove molekularne kiralnosti.

Literatura References

1. T. Lee, C. Yang, *Phys. Rev.* **104** (1956) 254-258.
2. V. Prelog, Nobel Lecture, 12. prosinac 1975., *Croat. Chem. Acta* **79** (2006) XLIX – LVII.
3. K. Starosta, T. Koike, C. J. Chiara, D. B. Fossan, D. R. LaFosse, A. A. Hecht, C. W. Beausang, M. A. Caprio, J. R. Cooper, R. Krücken, J. R. Novak, N. V. Zamfir, K. E. Zyromski, D. J. Hartley, D. L. Balabanski, Jing-ye Zhang, S. Frauendorf, V. I. Dimitrov, *Phys. Rev. Lett.* **86** (2001) 971-974.

4. L. D. Barron, *Chem. Soc. Rev.* **15** (1986) 189-223.
5. M. J. T. Robinson, *Tetrahedron* **30** (1974) 1499-1501.
6. R. Robinson, *Tetrahedron* **30** (1974) 1477-1486.
7. L. Pasteur, *Leçons de chimie professées en 1860*, Société Chimique de Paris, 1861.
8. R. G. Kostyanovsky, *Mendeleev Commun.* (2003) 1-6.
9. E. L. Eliel, *Croat. Chem. Acta* **69** (1996) 519-533.
10. J. H. Van't Hoff, *Archives neerlandaises des sciences exactes et naturelles* **9** (1874) 445-454.
11. J. A. LeBel, *Bull. soc. Chim.* **22** (1874) 337-347.
12. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24** (1891) 1836.
13. J. M. Bijvoet, *Proc. Kon. Ned. Akad. Wet.* **52** (1949) 313.
14. J. Jonas, *New. J. Chem.* **21** (1997) 1251-1253.
15. T. Hahn (ur.) *International Tables for Crystallography, Volume A: Space-Group Symmetry*, International Union of Crystallography/D. Riedel Publishing Company, Dordrecht, 1983.
16. A. D. McNaught, A. Wilkinson, *Compendium of Chemical Terminology, The Gold Book*, 2. izdanje, Blackwell Science, New York, 1997.
17. S. Alvarez, P. Alemany, D. Avnir, *Chem. Soc. Rev.* **34** (2005) 313-326.
18. K. Mislow, *Chirality* **14** (2002) 126-134.
19. H. Dodziuk, M. Mirowicz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1** (1990) 171-186.
20. K. Mislow, *Croat. Chem. Acta* **69** (1996) 489-511.
21. A. Sobanski, R. Schmieder, F. Vögtle, *Chemie in unserer Zeit* **34** (2000) 160-168.
22. D. M. Walba, *A Topological Hierarchy of Molecular Chirality and other Tidbits in Topological Stereochemistry*, u P. Mezey (uredn.), *New Developments in Molecular Chirality*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1991, str. 119-129.
23. J. Jonas, *Chem. Listy* **93** (1999) 223-228.
24. M. Feigel, R. Ladberg, S. Engels, R. Herbst-Irmer, R. Fröhlich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **45** (2006) 5698-5672.
25. R. Jäger, T. Schmidt, D. Karbach, F. Vögtle, *Synlett* **8** (1996) 723.
26. K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S. H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **304** (2004) 1308-1312.
27. K. Adachi, K. Naemura, M. Nakazaki, *Tetrahedron Lett.* (1968) 5467.
28. M. Nakazaki, K. Naemura, H. Chikamatsu, M. Iwasaki, M. Hashimoto, *Chem. Lett.* (1980) 1571.
29. M. Nakazaki, K. Yamamoto, S. Tanaka, H. Kametani, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 287.
30. D. M. Walba, *Tetrahedron* **41** (1985) 3161.
31. J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 9558.
32. V. Prelog, H. Gerlah, *Helv. Chim. Acta* **47** (1964) 2288-2294.
33. H. Gerlah, J. A. Owtschinikow, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **47** (1964) 2294-2301.
34. A. Shivanyuk, K. Rissanen, S. K. Korner, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Helv. Chim. Acta* **83** (2000) 1778-1790.
35. H. Dodziuk, *Tetrahedron: Asymmetry* **3** (1992) 43-50.
36. N. Basarić, M. Matković, K. Mlinarić-Majerski, K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, u tisku, *Tetrahedron*, 2007.
37. K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, M. Roboz, *Acta Cryst. B* **62** (2006) 1051-1060.
38. F. H. Allen, *Acta Cryst. B* **58** (2002) 380-388.
39. K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, M. Matković, K. Mlinarić-Majerski, *Acta Cryst. E* **62** (2006) 4824-4826.

40. J. M. Bijvoet, *Nature* (London) **173** (1954) 888-891.
41. J. Drenth, *Principles of Protein Crystallography*, Springer Verlag, 3. izdanje, 2006, Heidelberg.
42. C. Kratky, *Anomalous Dispersion of X-Rays and the Determination of the Handedness of Chiral Molecules* u R. Janoschek (ur.) *Chirality – From Weak Bosons to the α -Helix*, Springer Verlag, Heidelberg, 1991.
43. D. Coster, K. S. Knol, J. A. Prins, *Z. Phys.* **63** (1930) 345.
44. G. Snatzke, C. Angeli, E. Decorte, F. Moimas, B. Kojić-Prodić, V. Šunjić, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 734-748.
45. B. Kojić-Prodić, Ž. Ružić-Toroš, V. Šunjić, E. Decorte, F. Moimas, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 916-926.
46. M. Gelo-Puljić, S. Antolić, B. Kojić-Prodić, V. Šunjić, *Tetrahedron* **50** (1994) 13753-13764.
47. K. Molčanov, M. Radić Stojković, I. Piantanida, M. Žinić, *Acta Crystallogr. E* **62** (2006), o2666-o2668.
48. G. Bernardinelli, H. D. Flack, *Acta Crystallogr. A* **41** (1985) 500-511.
49. H. D. Flack, G. Bernardinelli, *J. Appl. Crystallogr.* **33** (2000) 1134.
50. H. D. Flack, *Helv. Chim. Acta* **86** (2003) 905-921.
51. R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, *The Feynman Lectures on Physics*, Vol. 1 Addison & Wesley, Reading, SAD, 1963.
52. G. Snatzke (uredn.), *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, Heyden & Son, London, 1967.
53. G. Snatzke, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7** (1968) 14.
54. J. Michl, E. W. Thulstrup, *Spectroscopy with Polarised Light*, VCH, New York, 1986.
55. E. Eliel, S. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, 13. poglavlje, Wiley, New York, 2003.
56. B. Kojić-Prodić, Ž. Ružić-Toroš, V. Šunjić, E. Decorte, F. Moimas, *Helv. Chim. Acta* **67** (1984) 916-926.
57. V. Prelog, *Autobiography*, http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1975/prelog-autobio.html
58. J. W. Lough, I. Wainer (ur.) *Chirality in Natural and Applied Sciences*, Blackwell, London, 2002.
59. M. Quack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 4618-4630.
60. W. A. Bonner, *Chirality* **12** (2000) 114-126.
61. K. Peter, R. Nilsson, J. Rydberg, L. Baltzer, O. Inganäs, *PNAS* **101** (2004) 11197-11202.
62. R. Berger, G. Laubender, M. Quack, A. Sieben, J. Stohner, M. Willeke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 3623-3626.

SUMMARY

Chirality – The forthcoming 160th Anniversary of Pasteur's Discovery

K. Molčanov and B. Kojić-Prodić

The presented review on chirality is dedicated to the centennial birth anniversary of Nobel laureate Vladimir Prelog and 160 years of Pasteur's discovery of chirality on tartrates. Chirality has been recognized in nature by artists and architects, who have used it for decorations and basic constructions, as shown in the Introduction. The progress of science through history has enabled the gathering of knowledge on chirality and its many ways of application. The key historical discoveries about the rotation of polarized light as a consequence of molecular chirality and findings of Pasteur and Lord Kelvin are described. Chirality can be found in physics of elementary particles and in many fields of chemistry: analytical and organic chemistry, chemistry of natural compounds, medicinal and pharmaceutical chemistry, biochemistry and biotechnology, and molecular biology. The development of knowledge about chirality and its physical background are briefly described. Definitions for geometrical, topological, and conformational chirality are given accompanied by numerous examples of molecules exhibiting such features. The relations between symmetry and chirality in crystallography are exposed. X-ray crystallography is a method of choice for unambiguous determination of molecular architecture, including the absolute configuration of the molecule using Bijvoet's approach. Two methods of determination of absolute configuration by X-ray diffraction and circular dichroism are briefly discussed. To mark two significant jubilees, the essay is dedicated to the role of chirality in stereochemistry. Stereochemistry is not a branch of chemistry but rather a view at chemistry, as considered by E. L. Eliel; this approach is respected in the essay presented. This very approach leads to various aspects of chirality and brings to the consistency of many definitions. The future will bring us knowledge on the role of chirality in communications among molecules, which guide our life processes. The synthesis of various dynamically chiral supramolecules from achiral molecules and preparations of conjugated homochiral polymers will offer new types of biosensors, artificial enzymes and some sophisticated materials. The research of isotopic chirality by quantum-chemical methods reveals some parity-violating effects and shed more light on the physical bases of molecular chirality.

Ruder Bošković Institute,
Department of Physical Chemistry,
Bijenička 54, 10000 Zagreb, Croatia

Received March 19, 2007
Accepted April 10, 2007